UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 13

Travail de la Clinique des Maladies des Voies urinaires et des Laboratoires
de Chimie biologique de la Faculté de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'URICÉMIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Juillet 1923

PAR

NIKOLITCH (Svetislav)

Né à Pojarevatz (Serbie), le 3 août 1895

Lauréat de la Faculté de Médecine

Prix Swiécicki, 1922

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse { JEANBRAU, professeur, *Président*. DUCAMP, professeur. DERRIEN, professeur. Dr CARRIEU. } *Assesseurs*

MONTPELLIER
« L'ABEILLE », IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse. — TÉLÉPHONE 8-78

1923

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE L'URICÉMIE

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 13

Travail de la Clinique des Maladies des Voies urinaires et des Laboratoires
de Chimie biologique de la Faculté de Médecine

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'URICÉMIE

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 27 Juillet 1923

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

NIKOLITCH (Svetislav)
Né à Pojarevatz (Serbie), le 3 août 1895
Lauréat de la Faculté de Médecine
Prix Swiécicki, 1922

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université
(MENTION MÉDECINE)

Examinateurs de la Thèse
- JEANBRAU, professeur, *Président.*
- DUCAMP, professeur.
- DERRIEN, professeur.
- Dr CARRIEU.

Assesseurs

MONTPELLIER
« L'ABEILLE », IMPRIMERIE COOPÉRATIVE OUVRIÈRE
14, Avenue de Toulouse. — TÉLÉPHONE 8-78
—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	HEDON.
Chimie biologique et médicale	DERRIEN.
Physique médicale	PECH.
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Anatomie pathologique	GRYNFELTT.
Microbiologie	LISBONNE.
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Pathologie médicale et clinique propédeutique	RIMBAUD.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES.
Hygiène	H. BERTIN-SANS.
Médecine légale et médecine sociale	N...
Clinique médicale	DUCAMP.
	VEDEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE, *assesseur*
	ESTOR.
	VALLOIS.
Clinique obstétricale	EUZIÈRE, *doyen.*
Clinique des maladies mentales et nerveuses	TRUC.
Clinique ophtalmologique	LEENHARDT.
Clinique des maladies des enfants	MASSABUAU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	DE ROUVILLE.
Clinique gynécologique	MOURET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	JEANBRAU.
Clinique des maladies des voies urinaires	P. DELMAS.
Accouchements (Ch. de c.)	

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET, BAUMEL, TEDENAT, MAIRET.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie	MM. J. DELMAS.
Clinique propédeutique de chirurgie	RICHE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	P. DELMAS.
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Médecine légale et médecine sociale	GAUSSEL.
Stomatologie	Dr WATON.
Histologie	Dr F. GRANEL.
Clinique des maladies des vieillards	Dr BOUDET.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. GAUSSEL. MARGAROT.	Chirurgie	MM. RICHE. ETIENNE. LAPEYRE.
Anatomie	J. DELMAS.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Chimie	FLORENCE.	Physique	CABANNES. N...

Examinateurs de la thèse :

MM. JEANBRAU, profr, *président.*
DUCAMP, professeur.
MM. DERRIEN, professeur.
Dr CARRIEU.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

S. NIKOLITCH.

A LA MÉMOIRE DE MADAME P. TZIVKOVITCH

S. NIKOLITCH.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535710_0079

AVANT-PROPOS

Au jour qui marque la fin de notre vie d'étudiant, nous ne pouvons pas ne pas nous rappeler les jours tragiques où sans pays, sans foyer, nous avons été recueilli par la générosité de la noble nation française. Aujourd'hui, malgré la tristesse que nous éprouvons à l'idée de quitter le sol que nous avons considéré comme notre seconde patrie, nous sommes fier de posséder en nous un peu de cette science française, qui a tant fait pour le bien et pour le salut de l'humanité. Nous lui en garderons une gratitude et un dévouement inaltérables !

Nous sommes heureux de pouvoir remercier notre éminent maître M. le professeur Jeanbrau, qui nous a fait le grand honneur de nous admettre parmi ses collaborateurs et nous donna si souvent des marques d'amitié. Il a guidé nos premiers pas en médecine, et c'est à ses conseils avisés et à ses leçons si magistrales et si pratiques de tous les jours, que nous devons la plus grande partie de notre formation clinique. Qu'il soit assuré que nous conserverons envers lui la haute estime que nous lui avons déjà vouée.

Nous sommes aussi très reconnaissant envers M. le professeur Derrien, qui nous a permis de poursuivre

nos recherches dans les laboratoires placés sous sa haute direction et qui a bien voulu s'intéresser à nos travaux.

C'est pendant notre séjour dans le service de M. le professeur Ducamp que nous nous sommes familiarisé avec les problèmes de la clinique si expertement résolus par lui au lit même du malade. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude pour le bon accueil qu'il nous a toujours réservé, ainsi que M. le professeur agrégé Carrieu, qui nous a fait l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Nous avons à cœur d'exprimer toute notre reconnaissance et toute notre amitié à M. le docteur Paul Cristol, chef de laboratoire de chimie biologique, qui fut pour nous plus qu'un ami, plus qu'un guide, mais un maître, dont nous n'avons cessé d'apprécier les conseils avisés et les précieux encouragements. C'est sous sa bienveillante direction que nous avons entrepris ensemble une série de travaux dont une partie fait aujourd'hui l'objet de notre thèse inaugurale.

Qu'il nous soit permis enfin d'exprimer notre vive gratitude à tous nos maîtres de la Faculté et des Hôpitaux dont nous serons toujours fier d'avoir été l'élève !

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'URICÉMIE

INTRODUCTION

Depuis longtemps les cliniciens avaient remarqué les relations qui existent entre les états gravelleux et goutteux, d'une part, et l'émission d'urines chargées de sable rouge d'urates, d'autre part. En 1775, pour la première fois, Scheele isola l'acide urique des urines et l'étudia au point de vue chimique.

En 1848, Garrod constata pour la première fois sa présence dans le sérum sanguin. Par son procédé simple et élégant du fil, il fut le premier à démontrer la présence et même à évaluer, approximativement et avec beaucoup d'erreurs, le taux d'acide urique en excès dans le sang. Son procédé, dont nous reparlerons plus loin, ne présente qu'un intérêt historique.

Après lui beaucoup d'auteurs ont recherché l'acide urique sanguin, soit par le « procédé du fil », soit par les méthodes exposées plus loin. L'acide urique fut mis en évidence dans le sang dans un certain nombre d'états pathologiques, son taux fut évalué, mais, les causes d'erreurs étant fort nombreuses, ces résultats ne représentaient point les valeurs réelles de l'uricémie.

Klemperer rechercha l'acide urique dans le sang des

goutteux pendant l'accès, et il trouva que le sang en contient à ce moment des quantités variant entre 0 gr. 0067 à 0 gr. 0091 p. 100.

La présence de l'acide urique dans le sang des néphritiques fut démontrée par Garrod, Lévy et Klemperer. Salomon le mit en évidence dans le sang de sujets atteints d'anémie pernicieuse. C'est encore Klemperer qui constata sa présence dans le sang des cardiaques et des emphysémateux.

Les travaux de von Jacksch sur l'uricémie sont très nombreux. Il a employé un autre procédé que celui du fil, procédé qui est donné plus loin. Les résultats de ses recherches sont les suivants :

Dans le rhumatisme chronique et dans le diabète il ne trouva pas trace d'acide urique dans le sang.

Dans les maladies du système nerveux la présence de l'acide urique ne fut pas démontrée, mais dans un seul cas de pachyméningite il trouva un taux d'acide urique de 0 gr. 0015 p. 100.

Dans les affections du foie, de la rate, de l'estomac et du péritoine, il le trouva rarement dans le sang des malades ; dans un seul cas d'hépatite, le taux d'acide urique était de 0 gr. 0056 p. 100.

Au contraire, dans la pneumonie diphtérique, il le trouva en grande quantité ; de même dans le sang de brightiques il trouva l'acide urique sanguin à un taux de 0 gr. 004 à 0 gr. 0064 p. 100.

Dans l'anémie, il le trouva en faible quantité, mais constamment.

L'urémie chronique n'était alors caractérisée que par un taux d'acide urique sanguin de 0 gr. 008 p. 100.

Quant à l'acide urique du sang normal, sa présence fut beaucoup discutée. Von Jacksch considéra que le

sang normal n'en contient pas. A. Gautier (1898), au contraire, considère que l'acide urique se trouve en petite quantité dans le sang des sujets sains.

Mais c'est depuis que Folin et Denis ont établi le premier procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique sanguin, que les recherches se sont intensifiées et développées. Par les procédés colorimétriques la question de l'uricémie est entrée dans une nouvelle phase de travaux féconds. Nombreux sont les auteurs américains qui ont étudié la question de l'uricémie dans presque tous les états pathologiques. Au fur et à mesure de notre travail nous les indiquerons ainsi que leurs travaux.

En France, le professeur Chauffard, Grigaut et Brodin ont publié tout récemment de nombreux résultats de leurs recherches sur l'acide urique sanguin.

Enfin la question de l'uricémie est entrée dans une phase nouvelle depuis la découverte par A. Davis et S.-R. Benedict d'un complexe « acide urique-pentose » et que Ch.-O. Guillaumin a montré que son dosage pouvait être effectué rapidement.

Depuis bientôt deux ans nous avons effectué journellement des dosages d'acide urique dans le sang de nombreux malades. La variété des affections que nous avons pu ainsi étudier et le grand nombre de dosages que nous avons faits nous ont permis de rassembler des documents qui, nous semble-t-il, apportent une contribution intéressante à cette question encore très incomplètement connue qu'est l'uricémie.

PREMIÈRE PARTIE

LE DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE DU SANG

CHAPITRE I

HISTORIQUE

Les très petites quantités d'acide urique existant normalement dans le sang expliquent les nombreux essais et les nombreux procédés de dosage de ce composé dans le sang. C'est Garrod, comme nous l'avons déjà dit, qui établit le premier procédé de dosage de l'acide urique du sérum. On prend 10 cc. de sérum sanguin, on l'additionne d'acide acétique; un fil de chanvre ou de lin mince et tordu y est immergé. Au bout de dix-huit à quarante-huit heures, il se dépose sur le fil des cristaux d'acide urique. On pèse le fil et les cristaux après avoir fait la tare. Ce procédé pouvait déceler la présence de l'acide urique dans le sérum à une concentration minima

de 0 gr. 025 o/oo. Mais, comme le fait remarquer M. Labbé, ce procédé ne donne aucune garantie scientifique. De plus, les taux d'acide urique au-dessous de 0 gr. 025 o/oo ne pouvant pas être perçus, un très grand nombre d'états pathologiques ont passé comme ne présentant pas d'acide urique dans le sang. Le sang de l'homme sain ne donnait aucune indication par ce procédé. Von Jacksch le critiqua et conseilla de l'abandonner complètement. Bezançon et Labbé, dans leur Traité d'hématologie, constatèrent que ce procédé est infidèle pour les recherches cliniques.

La méthode de Ludwig modifiée par Salkowski se base sur la propriété suivante de l'acide urique : en présence d'un sel de magnésie et d'un sel ammoniacal il précipite par l'azotate d'argent sous forme d'un urate double de magnésie et d'argent. C'est un procédé long, de plus il exige au moins 100 cc. de sang, et ces deux faits à eux seuls suffisent pour lui interdire l'accès d'un laboratoire clinique. Bien que Ludwig considère la perte d'acide urique, par ce procédé, de 2 o/o, d'après les auteurs modernes il présente des pertes beaucoup plus fortes pour un milieu aussi pauvre en acide urique que le sang. Ces pertes proviennent de la solubilité du précipité argentique dans l'eau. Cette solubilité, qui est très faible, n'entraîne pas une erreur appréciable dans un liquide relativement riche en acide urique, comme l'urine par exemple ; « mais, appliqué au sang, il conduit à des erreurs de l'ordre de 50 o/o » (Grigaut).

A côté de ce mode de précipitation de l'acide urique sous forme d'urate argentico-magnésien on a envisagé sa précipitation sous forme d'urate cuivreux (Blarez) ; sous forme d'urate d'ammoniaque (Hopkins et Ronchèse). Mais tous ces procédés pêchent par le même

défaut : solubilité plus ou moins grande de ces urates dans l'eau. On a voulu éviter ces erreurs dues à la solubilité en faisant concentrer les liquides provenant du traitement du sang. Ici surgit un nouvel obstacle, c'est la destruction de l'acide urique en solution à chaud.

Mais en 1912 deux auteurs américains, Folin et Denis, ont publié le premier procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique sanguin. Malheureusement c'est un procédé très long, et la coloration bleue qu'on obtient n'est point toujours de la même teinte. Les pertes sont aussi très élevées, car on ne trouve dans le sang total des sujets sains qu'une teneur en acide urique variant entre 0 gr. 010 à 0 gr. 020 o/oo.

En 1919, Folin et Wu publièrent une méthode analogue à celui-ci mais très simplifiée et ne présentant pas l'inconvénient de pertes aussi élevées en acide urique. Elle se base d'ailleurs sur le même principe que le procédé précédent.

Grigaut, en 1920, publia une nouvelle technique, qui est vraiment un procédé de laboratoire clinique. Cet auteur simplifia la méthode de Folin et Wu. Partant de l'hypothèse que la séparation argentique de l'acide urique, utilisée dans le procédé de Folin et Wu, est inutile, car le filtrat désalbuminé ne contient pratiquement que l'acide urique qui peut réagir sur le réactif phosphotungstique, par de longues et minutieuses recherches il démontra l'exactitude de son hypothèse et conclut : « que la réaction bleue fournie par le réactif phosphotungstique, appliquée directement au sang, correspond à l'acide urique seul et à ses dérivés d'oxydation immédiate, l'alloxane et l'alloxantine, sans rien présumer toutefois de l'état libre ou de combinaisons sous lesquels se trouvent ces corps ».

CHAPITRE II

PRINCIPE

Depuis les premières publications de Folin et Denis, le dosage de l'acide urique du sang repose, dans la plupart des nombreuses méthodes qui ont vu le jour de 1912 à 1923, sur la coloration bleue qui se développe dans une solution d'acide urique alcalinisée par du carbonate de soude quand on la met en présence d'un réactif à base d'acide phosphotungstique. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la teneur de la solution en acide urique. Un dosage colorimétrique est donc possible, à condition de comparer la solution à examiner avec une autre solution d'acide urique de titre connu.

Dans ces conditions, on peut théoriquement doser l'acide urique du sang par deux procédés :

1° Un procédé direct, c'est-à-dire par application directe de la réaction de Folin et Denis sur le filtrat de sang désalbuminé ;

2° Un procédé indirect où l'acide urique d'abord précipité à l'état d'urate d'argent insoluble est redissous ensuite et ainsi traité comme la solution étalon.

La première méthode de Folin (1912) est une application du deuxième procédé, tandis que la méthode de Grigaut (1920) utilise le procédé direct.

Les deux procédés ci-dessus devraient donner théoriquement pour un même sang la même teneur en acide urique ; or, fait curieux, la méthode de Grigaut donne toujours des chiffres plus élevés. Ces différences peuvent provenir d'une légère solubilisation d'urate métallique dans le procédé de Folin qui serait ainsi, d'après Grigaut, insuffisant par défaut. Cette explication est maintenant abandonnée depuis la découverte dans le sang par Davis et Benedict d'un complexe acide urique combiné organique, acide urique-sucre (ou plutôt, comme nous le verrons plus loin, acide urique-d-ribose), qui n'est pas précipité par le lactate d'argent et donne, comme nous avons pu nous en rendre compte, la réaction bleue avec le réactif de Folin et Denis. Les divergences entre les deux méthodes sont bien dues à ce complexe, à ce riboside ; Ch.-O. Guillaumin a bien montré que la solubilisation de l'urate d'argent, si elle pouvait expliquer les écarts dans le sérum (où le riboside est très peu abondant), ne peut en aucune manière justifier les divergences notables des deux méthodes dans les globules où l'acide urique combiné prédomine.

Par ce que nous venons de dire, on peut voir l'importance de ce simple fait : la non-concordance des résultats entre les deux méthodes principales de dosage de l'acide urique du sang, méthode de Folin et méthode de Grigaut. La première nous donne le taux de ce que nous appellerons *acide urique libre*, la seconde nous renseigne sur la quantité d'*acide urique total*, et enfin la combinaison des deux procédés nous permet d'avoir un indice très approché du taux de l'« acide urique combiné organique ».

Ce sont ces deux méthodes, ou plutôt des procédés qui en dérivent directement, que nous avons utilisées depuis deux ans, laissant volontairement de côté les nombreuses variantes américaines (Benedict première manière, D. Morriss et Garrard, Mac Leod, Myers, etc.).

Toutefois, nous avons étudié un nouveau réactif dont la formule a été donnée par Benedict : le réactif arséno-phosphotungstique ; les résultats qu'il nous a fournis seront donnés plus loin.

CHAPITRE III

TECHNIQUE DU DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE TOTAL

(Procédé de Grigaut)

Solutions et réactifs nécessaires

A) Solution étalon d'acide urique sulfitée selon Folin et Wu (1). — Faire d'abord une solution concentrée à 2 gr. o/oo.

(A_1)	Carbonate de lithine à 4 o/oo. .	250 cc.
	Acide urique pur	2 gr.
	Eau distillée q. s. p.	1000 cc.

A l'aide de cette solution concentrée on fait ensuite la solution étalon d'acide urique à 0 gr. 20 o/oo qui convient dans la plupart des cas, en ayant soin de la diluer de façon à réaliser les trois étalons suivants : 0 gr. 05, 0 gr. 10 et 0 gr. 20 o/oo.

---

(1) Nous avons employé toujours cette solution sulfitée, qui se conserve longtemps, au lieu de la solution phosphatée selon Benedict, dont le titre ne se conserve que huit jours au plus.

(A_2) Solution concentrée d'acide urique à 2 o/oo.	100cc.
Sulfite neutre de soude anhydre à 10 o/o..	500cc.
Eau distillée q. s. p.	1000cc.

Cette dernière solution, conservée en petits flacons pleins et bouchés au caoutchouc, se conserve très longtemps.

B) *Solution aqueuse d'acide trichloracétique à 20 o/o.*

C). *Réactif phosphotungstique de Folin et Denis.* — Mélanger dans un ballon :

Tungstate de soude pur . . .	100 gr.
Acide phosphorique à 60°...	80cc.
Eau distillée	900cc.

Maintenir à l'ébullition pendant deux heures sous condensateur à reflux. Laisser refroidir et compléter à un litre avec de l'eau distillée.

D) *Solution saturée de carbonate de soude.*

Technique

A un volume de sérum, de plasma, de sang total ou de globules non lavés dilués à moitié, ajouter un volume d'acide trichloracétique à 20 o/o, agiter et filtrer.

Dans un tube gradué de 25 cc., verser 5 cc. de filtrat trichloracétique de sang et 1 cc. de réactif phosphotungstique.

Dans un autre tube également gradué, verser 5 cc. d'un mélange à parties égales d'acide trichloracétique à 20 p. 100 et de solution étalon d'acide urique à 0 gr. 05, 0 gr. 10, 0 gr. 20 p. 1000 selon le taux présumé d'acide urique et également 1 cc. du réactif phosphotungstique.

Compléter ensuite le volume dans deux tubes de 25 cc.

au moyen de la solution saturée de carbonate de soude. Il se produit instantanément dans chaque tube une coloration bleue proportionnelle à la teneur en acide urique. On procède *immédiatement* à l'évaluation colorimétrique en raison du trouble qui peut apparaître au bout de quelques minutes dans le tube contenant le filtrat du sang.

Ce trouble est dû surtout à la présence de sels de potassium. Pour l'éviter, il faut employer, si l'on veut empêcher la coagulation du sang, de l'oxalate de sodium et non de potassium. D'autre part, Ch.-O. Guillaumin a montré qu'en réduisant l'alcalinité, la limpidité persiste une demi-heure environ. Ce temps est très suffisant pour les déterminations en série, aussi est-ce la technique de Guillaumin que nous avons employée le plus souvent.

On mélange : filtrat sanguin désalbuminé 10 cc. ; carbonate de soude à 40 p. 100 q. s. pour neutraliser le filtrat en présence d'un papier de tournesol, plus un excès de 1 cc. 5; compléter avec de l'eau à 25 cc., ajouter réactif phosphotungstique 1 cc. et mélanger. Traiter de la même manière un mélange de 5 cc. de solution étalon d'acide urique. Mélanger et comparer à l'essai au colorimètre après un repos de 5 minutes.

Dans les deux procédés le taux d'acide urique du sérum analysé sera donné par l'équation suivante traduisant l'égalité de teinte :

$$\text{Acide urique o/oo} = E \times \frac{HE}{HS}$$

dans laquelle E représente le taux d'acide urique pour 1000 de l'étalon.

HE représente la hauteur de la solution étalon.

HS représente la hauteur du filtrat de sang.

CHAPITRE IV

TECHNIQUE DU DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE LIBRE

(**Procédé de Folin et Wu. — Ch.-O. Guillaumin**)

Solutions et réactifs nécessaires

E) Solution étalon d'acide urique sulfitée à 0 gr. 20 p. 1000 (voir solution *A*, p. 21).

F) Solution aqueuse d'acide trichloracétique à 20 o/o.

G) Solution de NaCl à 10 o/oo.

H) Réactif argentique de Folin :

Lactate d'argent..	5 gr.
Acide lactique.....	5 cc.
Eau distillée q. s. p.....	100 cc.

Dissoudre, laisser déposer ou filtrer pour n'employer qu'un réactif clair.

I) Solution chlorurée acide :

Chlorure de sodium.....	100 gr.
Acide chlorhydrique	3 gr. 65
Eau distillée q. s. p.....	1000 cc.

J) Solution de cyanure-sulfite :

Cyanure de sodium.....	2 gr. 50
Sulfite de soude neutre anhydre..	5 gr.
Eau q. s. p.....	100 cc.

Cette solution ne se conservant pas, il est bon de la renouveler assez fréquemment (chaque semaine environ).

K) Solution de carbonate de soude à 40 o/o.

L) Réactif phosphotungstique de Folin et Denis (voir réactif *C*, p. 22).

Technique

On mesure dans un tube à centrifuger un volume de filtrat trichloracétique correspondant à 2 cc. de liquide original (soit 4 cc. pour le plasma, sérum et sang total, et 8 cc. pour les globules). On ajoute 2 cc. de solution chlorurée *G*, puis un petit papier de tournesol sensible et on verse goutte à goutte de la solution de carbonate de soude jusqu'à bleuissement du papier, sans excès. On ajoute 5 cc. du réactif argentique *H* et on mélange le tout à l'aide d'un agitateur ; le papier réactif doit être alors devenu rouge. On centrifuge jusqu'à obtention d'un liquide limpide ou très légèrement louche (3 à 4 minutes à 2500-3000 tours). On vérifie que l'argent est en excès en y ajoutant une goutte de la solution *H*, qui ne doit produire aucun précipité. On décante soigneuse-

ment le liquide, en retournant le tube sans brusquerie. On ajoute dans le tube 2 cc. de solution chlorurée acide *I* avec laquelle on triture avec soin le précipité au moyen d'un gros agitateur pendant 1 à 2 minutes. On y ajoute 7 à 8 cc. d'eau, on mélange et on centrifuge comme plus haut. Le liquide est recueilli dans un tube jaugé à 12 cc. 5. On lui ajoute pour l'éclaircir 0 cc. 5 de solution de cyanure-sulfite *J*, puis 1 cc. 5 de solution de carbonate de soude. On complète avec de l'eau au trait de jauge.

Parallèlement on prépare un étalon ainsi composé : solution étalon *E* à 0 gr. 20 o/oo 1 cc., solution de cyanure-sulfite *J* 4 cc., solution de carbonate de soude 3 cc., eau q. s. p. 25 cc. ; mélanger.

Verser alors 1 cc. de réactif phosphotungstique *L* dans l'étalon et 0 cc. 5 dans l'essai ; mélanger chacun d'eux et après 5 minutes comparer les teintes obtenues au colorimètre, en se servant de l'équation précédente dans laquelle *E* est égal à 0 gr. 05 o/oo.

CHAPITRE V

ÉTUDE DES DIFFÉRENCES DE RÉSULTATS OBTENUS PAR LES DEUX PROCÉDÉS DE DOSAGE

Comme nous l'avons déjà vu, le procédé de Grigaut donne toujours des chiffres plus élevés que celui de Folin, ces écarts étant pour le plasma ou le sérum de 5 milligrammes o/oo environ. Dans un mémoire récent (juillet 1922), Folin a remarqué aussi qu'en traitant directement le filtrat de sang par le réactif phosphotungstique on obtient des résultats plus élevés : (« The uric acid values obtained by the direct determination are often 0,1 to 0,2 milligr. o/o higher than those obtained by the help of the silver lactate precipitation » Otto Folin : A system of blood analysis. Supplement IV. A revision of the method for determining uric acid. Journal of Biological Chemistry, tome 54, p. 168).

Ces différences ne peuvent tenir logiquement qu'à trois causes :

1° Le réactif de Folin et Denis n'est pas spécifique de l'acide urique ;

2° La précipitation par le lactate d'argent entraîne des pertes d'acide urique ;

3° L'acide urique du sang se trouve sous plusieurs formes qui réagissent différemment vis-à-vis du lactate d'argent.

Examinons tour à tour ces trois hypothèses.

Sur quels composés autres que l'acide urique peut réagir le réactif de Folin et Denis ? Les auteurs américains ont indiqué que le réactif préparé suivant la formule que nous avons citée plus haut donne une coloration bleue avec l'acide urique, les polyphénols, les aminophénols à radical aminé fixé sur le noyau mais doit rester incolore avec les monophénols. Une précaution doit donc être prise et nous ne l'avons pas perdu de vue au cours de nos recherches, c'est de ne pas effectuer de dosages d'acide urique sur des sangs de malades soumis à une médication polyphénolée : adrénaline, gaïacol, créosote, résorcine, etc.

D'autre part, Grigaut a vérifié chez l'individu normal et chez différents malades qu'« en l'absence de toute médication polyphénolée, les polyphénols qui existent dans le sang ne s'y trouvent qu'en proportion insuffisante pour entacher les résultats ». D'autre part, les autres composés pouvant exister dans le sang et apparentés chimiquement à l'acide urique ne donnent pas la réaction. Nous citerons d'après Grigaut les corps suivants :

Purines : xanthine, sarcine, adénine, guanine, théobromine, caféine.

Bases pyrimidiques : uracile, thymine, cytosine.

Nucléosides : adénosine, guanosine, uridine.

Acides nucléiques : de la levure, du pancréas, du thymus.

Nucléoprotéides et albumines.

Urée, biuret, les uréides : hydantoïne, acide parabanique, acide oxalurique, allantoïne, acide barbiturique.

Guanidine et ses dérivés : créatine et créatinine, etc...

Toutes ces substances, dit Grigaut, donnent une réaction négative ; seules donnent une réaction positive, outre l'acide urique, l'alloxane et l'alloxantine. Cependant il ne semble pas que l'alloxane et l'alloxantine faussent le dosage de l'acide urique. En effet, d'après Guillaumin, à des taux où elles ne donnent plus de coloration avec le réactif phosphotungstique, le précipité qu'elles forment avec le lactate d'argent en présence de chlorures, d'abord blanc, devient rapidement gris, puis noirâtre. Or, Guillaumin a remarqué que toujours le précipité argentique obtenu avec le filtrat de sang reste blanc, et dans aucun de nos dosages nous n'avons remarqué aussi de noircissement.

Il semble donc bien que dans le sang le réactif phosphotungstique est bien spécifique de l'acide urique. Cependant, alors que Grigaut soutient que la créatine et la créatinine sont inactives sur le réactif de Folin et Denis, deux auteurs américains V.-E. Levine et B.-C. Burns, qui ont étudié en 1922 le pouvoir de réaction de ce réactif sur un grand nombre de substances organiques (245), ont trouvé que si la créatine est sans action sur lui, par contre la créatinine produit la même coloration bleue que l'acide urique. Mais, disent-ils, ce fait ne fausse pas les résultats, puisque dans la méthode de Folin l'acide urique est préalablement précipité par le réactif au lactate d'argent. Par contre, l'action de la créatinine sur le réactif phosphotungstique serait grosse

de conséquences pour la valeur de la méthode de Grigaut, puisque avec celle-ci on doserait à la fois l'acide urique et la créatinine.

Ces considérations nous ont poussé à vérifier les expériences des deux derniers auteurs américains, et pour cela nous avons fait avec le docteur P. Cristol et A. Boukovala plusieurs sortes d'épreuves qui démontrent que la créatinine du sang n'intervient pas dans le dosage de l'acide urique total.

1° Une solution de créatinine pure (*extraite du muscle* et non de l'urine) est sans action sur le réactif phosphotungstique, dans des conditions d'expérience analogues à celles du dosage de l'acide urique sanguin.

2° Des quantités croissantes de créatinine ajoutées à des étalons d'acide urique ne modifient pas les teintes des solutions colorées et sont sans influence appréciable sur les lectures colorimétriques.

TABLEAU I

Effet de la créatinine sur le réactif phosphotungstique

Cuve gauche		Cuve droite		Lecture au colorimètre	
Acide urique	Créatinine	Acide urique	Créatinine	Cuve gauche	Cuve droite
o/oo	milligr.	o/oo	milligr.		
0.05	0	0.05	0	20	20
0.05	0	0.05	0.1	20	20.1
0.05	0	0.05	0.2	20	20.1
0.05	0	0.05	0.3	20	20
0.05	0	0.05	0.4	20	20.2
0.05	0	0.05	0.5	20	20
0.05	0	0.05	0.6	20	20
0.05	0	0.05	0.7	20	20
0.05	0	0.05	0.8	20	19.9
0.05	0	0.05	0.9	20	20
0.05	0	0.05	1.0	20	20.1

3° Les chiffres d'azote de la créatinine du sang ne sont pas en rapport avec les chiffres d'azote provenant de la différence de résultat entre les méthodes de Grigaut et de Folin, c'est-à-dire avec l'azote de l'acide urique combiné organique.

TABLEAU I bis

Comparaison des taux d'azote de la créatinine et de l'acide urique combiné

(Les chiffres sont exprimés en milligrammes et rapportés au litre de sérum

Numéros	Noms	N. de l'acide urique total	N. de l'acide urique libre	N. de l'acide urique combiné	N. de la créatinine
1	Blan. S.	19.5	5.4	14.1	8.80
2	Blan. A.	19.8	9.0	10.8	8.80
3	François.	11.85	7.5	4.35	6.86
4	Luzar.	19.2	15.6	3.6	5.19
5	Alpha.	24.0	18.9	5.1	11.30
6	Duc.	22.8	20.4	2,4	4.08
7	Bonn.	20.7	13.2	9.6	7.86
8	Bola.	15.3	10.8	4.5	11.13
9	Philb.	24.0	10.8	13.2	14.09
10	Auto.	45.9	42.0	3.9	12.98
11	Lava.	30.9	27.9	3.0	68.70
12	—	42.3	35.4	6.9	61.11
13	—	30.0	27.3	2.7	55.65

On pourrait d'autre part objecter que la méthode de Folin donne des chiffres bas à cause de la solubilité de l'urate d'argent. Cet argument qui peut se soutenir pour le plasma est inadmissible pour les globules, où les écarts sont vraiment trop grands et dépassent très largement les limites de solubilité du composé argentique. D'ailleurs, dans la méthode de Folin et Wu il ne se forme pas un précipité d'urate d'argent. En effet, comme le fait remarquer Ch.-O. Guillaumin, quand on ajoute du

lactate d'argent à une solution d'acide urique on constate un brunissement du milieu par réduction, mais pas de précipité. Au contraire, si l'on ajoute un chlorure alcalin, le chlorure d'argent se précipite et entraîne par *adsorption* l'acide urique que l'on peut ensuite récupérer : on voit donc qu'ici la solubilité n'intervient pas.

Il faut donc, pour expliquer les différences de résultat, admettre l'existence de plusieurs formes d'acide urique. Ceci n'est pas une pure hypothèse. S.-R. Benedict et A. Davis ont isolé un complexe « acide urique-ribose » du sang du bœuf, du chien, de l'homme, etc. Nous-même, avec le docteur P. Cristol, nous avons pu extraire du sang d'un néphritique quelques milligrammes d'un complexe semblable. Sans vouloir faire ici l'étude chimique de ce composé, étude que nous ferons plus loin, nous devons faire remarquer que ce complexe non hydrolysé ne donne aucune des réactions de l'acide urique, sauf la coloration bleue avec le réactif de Folin et Denis, fait qui a été observé en même temps que nous par S.-R. Benedict en Amérique.

Ainsi donc cela prouve bien que la méthode de Folin ne nous donne que l'acide urique libre, tandis que celle de Grigaut nous donne l'acide urique total. La conjugaison de ces deux méthodes nous fournira un indice approché du taux de l'acide urique combiné organique. Nous disons un indice, car nous devons faire remarquer que, dans tout notre travail, nous avons **volontairement** employé comme désalbuminant l'acide trichloracétique à 20 p. 100. Ce procédé nous donne donc un « filtrat à forte acidité ». Or, comme l'a montré Guillaumin pour l'acide urique, comme nous l'avons vu nous-même, avec le docteur P. Cristol, pour l'azote total non protéique, *ce sont les filtrats d'acidité faible qui donnent les chiffres*

les plus forts. Mais cette question d'acidité des filtrats, des diverses méthodes de désalbumination n'est pas encore résolue, il est même probable que de nouvelles expériences entreprises modifieront quelques données acquises, aussi avons-nous voulu employer seulement la technique de Moog, à cause de sa simplicité qui l'a fait adopter dans tous les laboratoires, et ainsi nos résultats peuvent se comparer avec tous ceux qui ont déjà été publiés en France.

*
* *

Au cours de nos nombreux dosages d'acide urique dans le sang nous avons souvent été gênés par la faible intensité de la teinte bleue obtenue dans les sangs normaux pour doser soit l'acide libre, soit l'acide combiné. Aussi avons-nous expérimenté, dès que nous en avons eu connaissance, la méthode de S.-R. Benedict utilisant un nouveau réactif « arséno-phosphotungstique » qui, d'après cet auteur, a l'avantage de fournir des couleurs bleues très intenses (1). Cette augmentation de couleur est due, comme le fait remarquer Folin et comme nous l'avons vu nous-même, d'une part à l'addition d'une grande quantité de cyanure de sodium, et d'autre part au chauffage au bain-marie pendant trois minutes. La réaction est d'ailleurs appliquée directement sur le filtrat de sang, et, comme il fallait s'y attendre, les chiffres obtenus sont supérieurs à celles de la méthode de Folin

(1) Pour ne pas surcharger ce travail nous ne donnons pas la méthode et les formules des réactifs. Le lecteur n'a qu'à se rapporter soit à l'article original. S.-R. Benedict : Estimation of uric acid in blood. Journal of Biological Chemistry, t. 51, p. 187, 1922, soit au résumé *in* Journal de Pharmacie et de Chimie, 7e série, t. 27, n° 1, p. 35.

et Wu. Or nous savons que cette dernière ne dose que l'acide urique libre. Nous avons donc fait des dosages comparatifs d'acide urique total, d'acide urique libre en même temps que nous avons employé le procédé de S.-R. Benedict. Comme le montre le tableau II, ce dernier procédé nous a fourni :

1° Pour le plasma et les liquides pathologiques des chiffres qui 6 fois sur 6 sont plus forts que ceux obtenus avec la méthode de Folin et 5 fois sur 6 supérieurs à ceux trouvés par le procédé de Grigaut.

2° Pour les globules, 4 fois sur 6 des teneurs en acide urique supérieurs à l'acide urique libre et *6 fois sur 6 inférieurs à l'acide urique total.*

Comme on peut le voir, la méthode de S.-R. Benedict donne un taux d'uricémie qui ne correspond ni à l'acide urique libre, *ni surtout à l'acide urique total.* Les rendements sont variables avec les échantillons analysés. Nous pouvons d'ailleurs trouver une explication à ce fait, surtout pour l'acide urique total, en examinant le pouvoir de réaction du réactif arséno-phosphotungstique vis-à-vis l'acide urique combiné organique. *De l'avis même de Benedict*, alors que le réactif de Folin donne avec l'acide urique-ribose une coloration qui correspond au cinquième de son poids exprimé en acide urique pur, son réactif arsénique donne simplement une coloration qui correspond au neuvième de son poids en acide urique pur. Cela nous explique que les chiffres de la méthode de Benedict soient inférieurs à ceux de la méthode de Grigaut.

Toutes ces raisons nous ont donc fait adopter, comme les meilleures jusqu'à ce jour, pour l'acide urique total la méthode de Grigaut et pour l'acide urique libre celle de Folin et Wu modifiée par Ch.-O. Guillaumin.

TABLEAU II

Noms	Diagnostics	Remarques	Acide urique total (Grigaut)	Acide urique libre (Guillaumin)	Acide urique (Benedict)
—	—	—	—	—	—
			gr. o/oo	gr. o/oo	gr. o/oo
Sing.	Adénome prostatique	Plasma	0,120	0,052	0,090
Lero.	Urémie	—	0,111	0,071	0,250
Prud.	Néphrite azotémique	—	0,210	0,080	0,250
X...	Leucémie	—	0,102	0,050	0,140
X...	Hydrocèle vaginale	Liquide d'hydrocèle	0,050	0,040	0,134
X...	Ascite	Liquide d'ascite	0,058	0,048	0,234
Bess.	Adénome prostatique	Globules	0,142	0,080	0,071
Leva.	Urémie	—	0,143	0,083	0,013
X...	Leucémie	—	0,490	0,057	0,156
Prud.	Néphrite azotémique	—	0,410	0,067	0,142
Gabr.	Tuberculose rénale	—	0,234	0,050	0,066

DEUXIÈME PARTIE

L'ACIDE URIQUE TOTAL DU SÉRUM

CHAPITRE I

L'URICÉMIE NORMALE

Nous avons effectué un grand nombre (une centaine) de dosages d'acide urique dans le sérum, dans le plasma et dans les globules chez des sujets normaux ou atteints d'affections n'ayant aucun retentissement sur l'uricémie : bronchite chronique banale, hydrocèle vaginale, lipomes, fistules anales, etc. Comme nous avons déjà publié les tableaux se rapportant à ces dosages, soit dans le « Journal d'urologie », soit à la Société des sciences médicales et biologiques de Montpellier, nous ne les reproduirons pas ici. Ces dosages nous ont donné pour l'acide urique total du sérum les mêmes chiffres que ceux qui résultent des dosages publiés par le pro-

fesseur Chauffard et son Ecole : 0 gr. 04 à 0 gr. 05 o/oo. Toutefois nous avons trouvé parfois des chiffres inférieurs chez des sujets normaux, soumis à un régime alimentaire mixte, et nous élargissons la limite inférieure en prenant comme chiffres extrêmes de l'uricémie normale : 0 gr. 03 à 0 gr. 05 o/oo.

D'autre part les mêmes dosages ont donné comme teneur normale des globules en acide urique : 0 gr. 170 à 0 gr. 200 o/oo. Ces chiffres se trouvent d'ailleurs en accord avec ceux publiés par le professeur Chauffard, Grigaut et Brodin. De là peuvent provenir de graves erreurs dans les dosages de l'acide urique du sérum. Car la présence d'une très petite quantité de globules dans le sérum ou dans le plasma suffit pour qu'on trouve un taux d'acide urique supérieur au taux normal. De même une hémolyse même très légère fausse les résultats en augmentant la teneur du sérum en acide urique Ce que nous avons dit pour le sérum et le plasma normal se rapporte aussi au sérum et au plasma présentant déjà une teneur élevée en acide urique. D'où la nécessité de centrifuger le sérum et le plasma jusqu'à séparation complète des globules ; de même tout sérum légèrement hémolytique doit être considéré comme inutilisable, si faible que soit l'hémolyse.

CHAPITRE II

LE FACTEUR RÉNAL DE L'HYPERURICÉMIE

Nous avons étudié 94 cas de néphrite chronique ; les caractères cliniques aussi bien qu'humoraux nous ont permis de les diviser en trois groupes. Nous nous proposons de retenir dans ce chapitre deux groupes seulement, le troisième sera exposé dans le chapitre « valeur clinique de l'uricémie ».

Dans le tableau n° III nous avons réuni 55 cas de néphrites chroniques azotémiques. Tous ces malades présentent les symptômes ordinaires des néphrites azotémiques suivant la période de l'évolution durant laquelle ils étaient examinés ; car le tableau montre qu'on peut trouver parmi les cas étudiés toutes les étapes de la longue évolution des néphrites chroniques. Dans tous ces cas l'élévation de la teneur du sérum en acide urique se trouve plus ou moins prononcée. Le taux d'acide urique varie dans les limites assez larges : ainsi nous trouvons comme teneur la plus basse 0 gr. 06 o/oo et comme limite supérieure 0 gr. 26 et

TABLEAU III

L'uricémie dans les néphrites urémigènes

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum ou de plasma)

Numéros	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Acide urique	Observations
—	—	—	—	—	—
1	Mme Ved.	Néphrite chronique	0,70	0,139	Sérum
2	Drag.	—	0,80	0,099	—
	—	—	0,75	0,082	—
3	Galz.	—	0,52	0,093	—
4	May.	—	0,60	0,094	—
5	Bonn.	—	1,90	0,106	Sérum. Mort
6	N. N.	—	0,55	0,073	—
7	M.	Néphrite chronique à forme éclamptique	0,50	0,095	—
8	Beau.	Urémie, anurie	2,50	0,260	—
	—	—	3,95	0,460	Sérum. Mort
9	Rom.	Néphrite chronique	0,37	0,093	—
	—	—	0,40	0,130	—
	—	—	0,80	0,190	—

9	Rom.	Néphrite chronique	0,50	0,180	Sérum. Mort
10	Rig.	—	0,65	0,099	—
11	Algu.	Néphrite chronique syphilitique	2,50	0,224	—
	—	—	1,70	0,087	Sérum. Traitement spécifique
	—	—	1,25	0,09	Sérum. Quitte l'hôpital
	—	—	2,40	0,067	Sérum. Revient à l'hôpital. Mort.
12	May. M.	Néphrite chronique	0,65	0,089	—
13	Vid.	—	0,50	0,089	—
14	Jul.	—	1,18	0,10	—
	—	—	1,85	0,10	—
15	Bau.	—	1,45	0,109	—
	—	—	0,85	0,104	Sérum. Mort
16	Lamb.	—	1,45	0,101	—
17	Fern.	—	0,65	0,065	—
18	Euz.	Néphrite chronique	0,60	0,06	Sérum
	—	—	0,57	0,048	Sérum. Régime lacté
19	Calv.	—	0,70	0,073	—
20	Pouj.	—	1,90	0,067	Sérum. Régime lacté
21	Dup.	—	1,00	0,072	—
22	Lam.	—	0,60	0,065	—
23	Chav.	—	2,75	0,10	—
24	Reb.	—	0,70	0,080	—
	—	—	0,70	0,084	—
25	N. N.	Urémie, anurie	1,60	0,105	Sérum. Mort
26	Chau.	Néphrite chronique	0,70	0,090	—

Nos	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Acide urique	Obsèrvations
—	—	—	—	—	—
27	Boi.	Néphrite chronique	0,75	0,086	Sérum. Mort
28	N.	Néphrite chronique à forme éclamptique	0,40	0,101	—
29	Cair.	Néphrite chronique	0,95	0,075	—
30	Bai.	—	0,75	0,095	—
	—	—	0,92	0,097	—
	—	—	1,20	0,100	—
31	Noug.	—	1,84	0,100	—
32	S. Fouq.	Urémie convulsive	2,85	0,135	—
	—	—	3,42	0,160	—
	—	—	3,71	0,180	—
33	Guir.	Néphrite chronique	1,48	0,260	Sang total
	—	—	1,48	0,160	Sérum
34	Ret.	—	0,70	0,105	—
35	Gel.	—	1,00	0,099	—
36	N. N.	—	0,95	0,093	—
37	N.	—	0,95	0,075	—
38	Sara.	—	0,84	0,090	—
	—	—	1,00	0,125	—
39	Guit.	—	0,50	0,062	—
40	Phil.	—	0,90	0,080	—
41	Priv.	—	0,95	0,065	—
42	N. N.	—	1,15	0,070	—

43	Bon.	Néphrite chronique	1,40	0,067	Sérum
44	M.	—	0,95	0,071	—
45	Lap.	—	0,80	0,142	—
46	N. N.	Urémie convulsive	1,80	0,153	Plasma
48	Lav.	—	5,20	0,100	—
	—	—	5,30	0,103	—
	—	—	5,45	0,141	—
	—	—	6,10	0,105	Sérum. Mort
49	Bla.	Néphrite chronique. Urémie	1,35	0,058	Sérum. Mort
50	Prud.	Néphrite chronique. Urémie	2,38	0,210	—
	—	Néphrite chronique	0,70	0,126	Sérum. Après le traitement
51	All.	—	0,82	0,100	—
	—	Néphrite chronique. Urémie gastrique	1,87	0,111	Sérum. Mort
52	Ler.	— —	1,09	0,113	Sérum. Mort
53	Aim.	Néphrite chronique	1,15	0,080	—
54	N. N.	—	2,50	0,080	—
55	Guib.	—	1,25	0,065	—
	—	—	1,45	0,074	—

0 gr. 22 o/oo, c'est-à-dire une teneur qui correspond au quintuple de l'uricémie normale ; même dans un seul cas nous l'avons vu décuplée (0 gr. 46 o/oo) chez un néphritique, mort en anurie le jour même de l'analyse.

En comparant les valeurs de l'uricémie avec celle de l'azotémie on constate que l'élévation de l'azotémie est *toujours accompagnée* de l'élévation de l'uricémie. On ne peut pas dire qu'il y ait un parallélisme entre l'hyperuricémie et l'hyperazotémie, car on trouve fréquemment des cas où l'hyperuricémie est forte par rapport à l'hyperazotémie, et vice versa. Sur ce point nos résultats se trouvent en accord avec ceux publiés par Myers, Folin et Denis, Fine et Lough en Amérique et Chauffard et Grigaut en France.

La cause de cette hyperuricémie se trouve dans l'imperméabilité rénale elle-même : la cause de l'hyperuricémie n'est autre que celle de l'hyperazotémie. En effet, Myers et Fine, dans leurs études sur les concentrations rénales, ont montré que le rein normal a le pouvoir de concentrer l'acide urique 20 fois. D'autre part, Hupham et Higley, tout en confirmant ces chiffres normaux, démontrèrent que le rein néphritique ne concentre plus l'acide urique que 14 fois dans les cas où les symptômes cliniques de néphrite étaient évidents. D'où qu'il provienne, des aliments (facteur exogène), ou de l'hydrolyse des tissus (facteur endogène), l'acide urique est en rétention dans le sang des néphritiques chroniques. Cette rétention tient à cette cause primordiale : l'imperméabilité rénale. Car il ressort des recherches de W. Denis que chez les sujets normaux l'ingestion « de grandes quantités de purines » ne cause pas d'hyperuricémie. D'après cet auteur, l'hyperuricémie alimentaire serait sous la

dépendance d'une légère imperméabilité rénale. Ce fait prouve que le rein néphritique imperméable à l'urée, comme le montre l'abaissement de la concentration maxima de cette substance dans l'urine, bien étudié par l'Ecole française, est aussi imperméable à l'acide urique.

Quelle est la valeur clinique de l'hyperuricémie dans les néphrites chroniques azotémiques constituées? Sans s'engager dans la discussion de la pathogénie de l'urémie, question vaste, et encore peut-être pour longtemps en discussion, nous assignerons volontiers à l'acide urique le rôle unique de témoin dans les rétentions azotées causées par l'imperméabilité rénale. Car si l'on se rappelle la faible toxicité de l'acide urique, toxicité niée d'ailleurs par beaucoup d'auteurs, et la teneur minime en acide urique du sang des néphritiques même dans les hyperuricémies les plus élevées, on ne peut pas lui attribuer un rôle important dans la genèse de l'urémie.

En outre, on ne peut pas baser un pronostic clinique certain sur le seul dosage de l'acide urique. Il est vrai que les cas graves et rapidement mortels que nous avons observés présentèrent presque toujours une très forte hyperuricémie, mais nous trouvons à côté d'eux d'autres cas de la même gravité (N^{os} 11 et 49 du Tableau n° III) où l'hyperuricémie était à peine au-dessus de l'uricémie normale. Ici nous retenons le cas n° 9 du Tableau n° III qui présente un grand intérêt au point de vue de la valeur clinique de l'hyperuricémie. Il s'agit d'un malade soigné depuis longtemps pour une néphrite azotémique. Au mois de mars 1922, son état s'aggrave et il entre brusquement dans le coma urémique. L'analyse faite le premier jour donna une azotémie de 0 gr. 37 o/oo et une uricémie de 0 gr. 093 o/oo. A partir de ce moment

l'azotémie s'éleva lentement pour atteindre à la troisième analyse 0 gr. 80 o/oo et tomba brusquement à 0 gr. 50 le jour de la mort du malade. L'uricémie au contraire, fortement élevée le premier jour, ne cessa de s'élever progressivement pour atteindre la valeur de 0 gr. 190 o/oo et de 0 gr. 180 le jour de la mort. L'hyperuricémie était un témoin plus fidèle de la gravité de la situation que l'uricémie. Il est vrai que d'autres analyses ont été faites à ce moment qui montrèrent une augmentation de l'ammoniaque et des amino-acides, de la créatinine, de l'azote résiduel et surtout de l'azote indosé. Mais toutes ces analyses sortent du domaine d'un laboratoire clinique. Le cas du malade n° 28 du Tableau n° III est de même ordre : ici c'est l'hyperuricémie qui est le seul témoin de l'intensité de la rétention azotée, tandis que l'urée du sang reste à la valeur normale limite de 0 gr. 40 o/oo. Il ressort nettement de ces deux cas que l'hyperuricémie peut être un bon et utile témoin dans les rétentions azotées que l'on doit rechercher.

A côté de ces cas de néphrites azotémiques accompagnées toujours d'hyperuricémie, nous avons séparé dans le Tableau n° IV 13 cas de néphrites hypertensives. L'hyperuricémie, ici, n'est plus constante. Nous trouvons des cas où la valeur de l'uricémie se trouve normale et même très basse. L'azotémie se trouve au contraire presque toujours élevée, dans un cas même elle atteint 1 gr. 75. Mais ici le facteur rénal n'intervient pas seul ; la forte hypertension artérielle qui caractérise tous ces cas joue probablement un rôle de compensation vis-à-vis du facteur rénal.

TABLEAU IV

L'uricémie dans les néphrites hypertensives

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum ou de plasma)

Nos	Noms	Diagnostics		Urée hypobromite	Acide urique	Observations
1	Font.	Néphrite chronique hypertensive	Tmx 22 / Tmn 14	1,75	0,060	Sérum
2	Sigu.	—		0,50	0,057	—
3	Emp.	—		0,60	0,047	—
4	Comb. S.	—	Tmx 21 / Tmn 14	0,82	0,052	—
	—	—	Tmx 25 / Tmn 15	0,80	0,057	—
5	Le. B.	—		0,50	0,058	—
6	Mart.	—		0,70	0,050	—
7	Alc.	—	Tmx 23 / Tmn 15	0,80	0,045	—
8	Com ?	—	ictus apoplectique	0,60	0,042	—
9	Sant.	—	—	0,61	0,065	—
10	Aler.	—		0,84	0,030	Plasma
11	N.	—	Tmx 30 / Tmn 17	0,20	0,042	—
12	Choz	—		0,55	0,050	—
13	Bald.	—	Tmx 30 / Tmn 15	0,50	0,100	—

CHAPITRE III

LE FACTEUR CIRCULATOIRE DE L'HYPERURICÉMIE

Un autre facteur non moins important des rétentions uriques est celui qui est conditionné par les variations de l'équilibre circulatoire. Nous l'avons étudié dans 39 cas de différentes maladies cardio-vasculaires. Nous avons divisé ces malades en deux groupes.

Dans le premier groupe (Tabl. n° V) nous avons rangé les malades dont l'affection était encore bien compensée par l'hyperfonctionnement du myocarde. Un certain nombre de ces malades présentait des altérations vasculaires coexistant avec une forte élévation de la tension artérielle. Ces malades, au nombre de 24, n'ont jamais montré plus de 0 gr. 06 d'acide urique total par litre de sérum. L'azotémie d'ailleurs dépassa rarement les limites de l'azotémie normale.

Dans l'autre tableau (n° VI) nous avons groupé 15 malades atteints aussi de différentes affections cardio-vasculaires, mais ici le myocarde avait déjà fléchi et

presque tous se présentent dans l'ultime phase des maladies cardio-vasculaires, l'asystolie. Chez eux, au contraire, la teneur du sérum en acide urique se trouve plus au moins élevée, pour atteindre dans un cas la valeur de 0 gr. 102 o/oo (n° 7). L'hyperuricémie s'installe parallèlement à l'asystolie, à l'hypotension artérielle, à la stase veineuse. L'azotémie a subi quelquefois une élévation plus ou moins forte, mais en général est restée un peu au-dessus de la limite normale ou même à cette limite.

Les facteurs de la sécrétion rénale sont fort complexes. Un de ces facteurs est le facteur circulatoire. Celui-ci est fonction de la pression sanguine dans l'aorte abdominale et de la vitesse du courant sanguin dans les capillaires rénaux. Ces deux facteurs conditionnent surtout l'excrétion aqueuse, qui elle-même facilite l'élimination des autres déchets de la vie cellulaire suivant l'influence des autres facteurs. Par suite, tant que la pression sanguine est normale ou élevée, tant qu'il n'y a pas de stase veineuse, la quantité d'eau excrétée est suffisante pour que le rein puisse éliminer l'acide urique suivant son pouvoir concentrant. Comme dans ces maladies le rein ne présente pas d'altérations anatomiques, ce pouvoir de concentration est intact, et l'élimination toujours suffisante. Mais, dès qu'il se produit un fléchissement du myocarde, la tension sanguine s'abaisse, et surtout la vitesse du sang dans les capillaires glomérulaires se ralentit ; en un mot, la stase veineuse se rétablit. En même temps la diurèse aqueuse diminue, une oligurie fonctionnelle s'installe et elle-même conditionne la rétention de l'acide urique, comme de tout autre corps. C'est la rétention par oligurie fonctionnelle si bien étudiée en France (Mlle Marthe Giraud). Ce sont ces malades hy-

TABLEAU V

L'uricémie dans les maladies cardio-vasculaires bien compensées

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum)

Nos	Noms	Diagnostics	Urée hypobromique	Acide urique	Observations
—	—	—	—	—	—
1	Im.	Artériosclérose ; hypertension	0,40	0,057	
	—	—	0,40	0,050	Ictus apoplectique
2	Est.	—	0,50	0,040	Tmx 22 ; Tmn 12
	—	—	0,35	0,039	Tmx 21 ; Tmn 14
3	Laur.	—	0,35	0,060	Ictus apoplectique
4	Thom.	—	0,40	0,056	
5	Irl.	—	0,40	0,054	
6	Ved.	—	0,36	0,054	
7	Couc.	—	0,50	0,049	
8	Siem.	—	0,65	0,060	Hémorragie méningée
9	Pey.	—	0,27	0,054	Tmx 18 ; Tmn 12,5
10	Boub.	—	0,35	0,032	Ictus apoplectique
11	Ajem.	—	0,52	0,042	Tmx 18 ; Tmn 12
12	N...	—	0,25	0,050	Ictus apoplectique. Tmx 20 ; Tmn 11

13	Mas.	Céphalée persistante	0,45	0,050	Tmx 17 ; Tmn 11
14	Gref.	Céphalée ; hypertension	0,50	0,055	
15	Krom.	Aortite chronique	0,60	0,060	Tmx 23 ; Tmn 13
	—	—	0,40	0,050	Tmx 23 ; Tmn 16
16	Las.	—	0,40	0,055	
17	Calm.	—	0,25	0,047	Tmx 22 ; Tmn 10
18	Marg.	—	0,50	0,054	
19	Val.	Insuffisance mitrale	0,45	0,050	Bien compensé
20	Soub.	Rétrécissement mitral	0,40	0,048	—
21	Lec.	Insuffisance mitrale	0,25	0,053	—
22	Gach.	Péricardite chronique	0,50	0,033	Dilatation du cœur
23	Mal.	Rétrécissement mitral	0,42	0,052	Bien compensé
24	Pons.	Insuffisance mitrale	0,35	0,050	—

TABLEAU VI

L'uricémie dans les maladies cardio-vasculaires mal compensées

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum)

Nos	Noms	Diagnostic	Urée hypobromite	Acide urique	Observations
1	Ard.	Aortite chronique	0,50	0,103	Asystolie
2	Ved.	—	0,32	0,120	Hyposystolie
3	Bor.	Myocardite	0,30	0,071	Hyposystolie
4	Henr.	Pouls lent permanent	0,60	0,089	
5	Lug.	Emphysème pulmonaire ; hyposystolie	0,75	0,071	
6	Greg.	Insuffisance mitro-aortique	0,40	0,069	Hyposystolie
	—	—	0,45	0,095	—
7	Doul.	Emphysème pulmonaire ; hyposystolie	0,80	0,102	
8	Aug.	— —	0,60	0,089	
9	Lam.	— —	0,62	0,060	
10	N.	Maladie d'Hodgson	0,44	0,080	Hyposystolie ; ascite
11	Gal.	Aortite chronique ; hyposystolie	0,43	0,030	Régime lacté.
12	Verg.	Myocardite ; hyposystolie	0,30	0,050	—
13	Con.	Insuffisance mitro-aortique	0,40	0,040	—
14	Meb.	Myocardite	0,50	0,056	—
15	Comb.	Insuffisance mitrale	0,50	0,053	—

posystoliques ou asystoliques qui éliminent à peine 500 cc. d'urine par jour, aux urines rouge foncé, troubles, à fort sédiment rouge brique, et dans lesquelles les constituants normaux se trouvent à des concentrations fortement au-dessus des concentrations normales moyennes.

Au point de vue de l'hyperuricémie on peut envisager dans ces cas d'asystolie un autre facteur, le facteur hépatique. Le foie congestionné, diminué au point de vue fonctionnel, n'exerce plus son action d'arrêt sur l'acide urique. Mais les quantités d'acide urique ainsi accumulées sont très faibles. Nous examinerons d'ailleurs ce cas en exposant l'uricémie dans les maladies du foie.

Le rôle de la pression et de la vitesse du courant sanguin dans le maintien de la diurèse aqueuse explique aussi pourquoi dans certains cas de néphrites chroniques nous ne trouvons pas de rétention d'acide urique dans le sang. Nous pensons que les lésions rénales n'ayant pas encore entièrement envahi le parenchyme, cette pression et cette vitesse jouent un rôle de compensation s'opposant à la rétention des déchets azotés (voir le Tableau n° IV).

Parmi les malades en décompensation cardiaque (Tabl. n° VI) nous trouvons 5 cas où malgré l'insuffisance du cœur on ne trouve pas une élévation de la valeur de l'uricémie. Ici il faut interpréter les chiffres à la lueur du régime car ce sont des malades au régime lacté absolu depuis plusieurs semaines, c'est-à-dire au régime sans purines. Alors l'uricémie qu'ils présentent est d'origine endogène, et, comme cette uricémie est normalement voisine de 0,020 o/oo, ils présentent en vérité une hyperuricémie, car la teneur de leur sérum en acide urique

est deux fois plus élevée que ce qu'elle devait être normalement.

On voit donc que ces malades que nous serions tentés de faire rentrer dans la classe des « hypo-uricémiques » de Chauffard et Grigaut sont en réalité des hyperuricémiques à cause de leur régime. D'ailleurs, il semble bien que les « hypo-uricémiques » de ces derniers auteurs sont des hypo-uricémiques fictifs, et que la baisse de leur teneur en acide urique du sérum est due au régime sans purines, auquel ils étaient soumis (Voir Grigaut : Titres et travaux scientifiques, 1923, p. 73 : L'hypo-uricémie) semble relever de causes multiples parmi lesquelles figurent l'*alimentation réduite*, etc.

CHAPITRE IV

LE FACTEUR MÉCANIQUE DE L'HYPERURICÉMIE

La rétention uréique dans les hypertrophies prostatiques est un fait bien et depuis longtemps connu. L'hyperazotémie est assez fréquente dans ces affections et une valeur élevée de l'urée sanguine est une contre-indication temporaire à l'énucléation de la prostate. Nous avons recherché quelle est l'influence de cette même affection sur l'élimination de l'acide urique. Nos études ont porté sur 32 prostatiques (Tableau n° VII) et sur 6 rétrécis urétraux (Tableau n° VIII).

Sur 32 prostatiques nous avons trouvé 28 fois une élévation manifeste de la valeur de l'uricémie ; dans deux cas d'anurie, elle a atteint la valeur de 0 gr. 214 à 0 gr. 230 o/oo. Quatre sujets seulement présentèrent un taux de l'acide urique du sérum normal ou peu élevé. Cette augmentation de l'uricémie reconnaît deux causes, qui elles-mêmes sont conditionnées par l'obstacle causé par l'adénome prostatique à l'évacuation normale et

TABLEAU VII

L'hyperuricémie dans l'hypertrophie prostatique

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum ou de plasma)

Nos	Noms	Urée hypobromite	Acide urique		Observations
—	—	—	—		—
1	Port.	0,40	0,214	Sérum.	Rétention complète depuis quelques jours.
2	Aug.	2,55	0,100	—	—
3	Ben.	0,90	0,047	—	K. Ambard = 0,071
4	Bon.	0,30	0,066	—	
5	Brau.	0,80	0,119	—	
6	Frais.	0,60	0,057	—	
7	Cas.	0,80	0,23	—	Rétention complète depuis 8 jours.
8	Douc.	0,70	0,084	—	
9	Mart.	0,30	0,078	—	
10	Re.	0,70	0,062	—	Avant cystostomie
	—	0,57	0,057	—	Après cystostomie.
11	Maud.	3,20	0.101	—	Rétention complète depuis quelques jours. Mort.
12	Calv.	1,00	0,109	—	
13	Ala.	0,90	0,160	—	
14	Mauc.	0,40	0,063	—	

15	Val.	0,47	0,082	Sérum.	Avant cystostomie.
	—	0,35	0,040	—	Après cystostomie.
16	Bel.	0,60	0,050	—	Avant cystostomie.
	—	0,60	0,030	—	Après cystostomie.
17	Chauv.	0,60	0,058	—	
18	Chav.	0,60	0,066	—	
19	Chanc.	0,70	0,065	—	Avant cystostomie.
	—	0,65	0,040	—	Après cystostomie.
20	Orsac.	1,40	0,120	—	Rétention.
21	Car.	0,65	0,093	—	
22	Mist.	0,45	0,045	—	
23	Art.	0,40	0,058	—	
24	Pant.	0,60	0,055	—	
25	Salag.	0,45	0,053	Plasma.	
26	Bes.	0,82	0,078	—	Avant cystostomie.
	—	0,40	0,045	—	Après cystostomie.
27	Jaf.	0,45	0,075	—	
28	Sing.	0,60	0,120	—	
29	Rouv.	0,50	0,042	—	
30	Guin.	0,40	0,070	—	
31	Calv.	1,75	0,092	—	Avant cystostomie.
	—	1,35	0,083	—	Après cystostomie.
32	Mail.	3,87	0,120	—	Rétention complète depuis plusieurs jours. Avant cystostomie.
	—	2,75	0,112	—	Après cystostomie. Mort.

complète des urines du réservoir vésical. Ces deux causes sont : les poussées congestives au niveau des reins provoquées par la stagnation vésicale, et la contre-pression qu'exerce l'urine accumulée dans la vessie, les uretères et les bassinets.

On sait depuis Guyon que les lésions anciennes de la prostate et de la vessie sont accompagnées très souvent à leur niveau de poussées congestives. Ces congestions vésicales et prostatiques provoquent très fréquemment des poussées congestives au niveau des reins, lesquelles ont pour effet plus ou moins éloigné de déterminer un trouble dans le fonctionnement rénal. Et, en effet, les prostatiques qui ne sont pas distendus présentent dans la phase de rétention chronique incomplète des troubles généraux qui trahissent l'intoxication par rétention azotée. D'autre part, ces congestions rénales provoquent à la longue des lésions de néphrite scléreuse, qui obscurcissent si souvent le pronostic de la prostatectomie. Quoi qu'il en soit, par congestion ou par lésions de sclérose, le pouvoir fonctionnel du rein est diminué. L'insuffisance rénale installée, la rétention de l'acide urique en sera la conséquence toute naturelle.

Mais la rétention de l'acide urique peut être déterminée dans les hypertrophies prostatiques sans que le parenchyme rénal présente ces lésions, par le trouble apporté dans son fonctionnement par la contre-pression au niveau des voies urinaires supérieures. Car si la filtration aqueuse au niveau des glomérules dépend de la tension artérielle et de la vitesse du courant sanguin, elle est influencée aussi par les variations de pression qui se produisent dans la vessie, les uretères, les bassinets. En effet, une pression dans les uretères égale à 4-6 cm. de mercure arrête la sécrétion urinaire (Gley).

TABLEAU VIII

L'uricémie dans les rétrécissements urétraux

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum)

Nos	Noms	Urée hypobromite	Acide urique	Observations
—	—	—	—	—
1	Com.	1,90	0,076	Rétrécissement filiforme.
2	Tiss.	0,40	0,086	—
3	Enjal.	0,55	0,101	—
4	Char.	0,60	0,110	Hypospadias avec rétrécissement filiforme.
5	Gil.	0,42	0,055	Rétrécissements multiples.
6	Conf.	0,35	0,057	Rétrécissement très serré.

Comme les rétentions vésicales un peu importantes provoquent la distension des uretères et par suite une plus grande contre-pression au niveau des bassinets, la diurèse diminuera suivant l'intensité de cette contre-pression. Chez les distendus qui n'urinent que par regorgement vésical, l'anurie s'explique par ces notions-là. Il est alors tout naturel que si l'excrétion aqueuse diminue, l'élimination de l'acide urique diminue proportionnellement : l'hyperuricémie apparaîtra.

Comme ces causes ne sont que temporaires il n'est point étonnant que la cystostomie, qui décongestionne le rein et rétablit l'excrétion de l'urine dans des conditions qui se rapprochent de la normale, soit suivie promptement d'abaissement de la valeur de l'uricémie, qui descend vite à la normale. Nous reproduisons dans le tableau n° VII le cas de six malades qui à l'entrée à l'hôpital présentèrent une hyperuricémie plus ou moins élevée. Nous avons recherché l'acide urique du sérum chez les mêmes malades quelques jours après la cystostomie. Dans tous les cas nous avons noté un abaissement notable de la valeur de l'uricémie par rapport à la valeur trouvée avant l'incision hypogastrique. Sur ces six malades la valeur de l'uricémie post-opératoire était normale ou même au-dessous de la normale, sauf chez un seul qui d'ailleurs entra à l'hôpital dans un état d'intoxication urinaire très prononcée. Chez un anurique la valeur de l'uricémie avait aussi baissé, mais le malade qui était en rétention complète depuis plusieurs jours mourut le jour même de l'analyse.

En résumé, l'hypertrophie prostatique apportant un obstacle mécanique à l'évacuation vésicale normale et complète détermine de l'hyperuricémie soit par con-

gestion rénale, soit par contre-pression au niveau des uretères et des bassinets.

Si l'on considère l'azotémie et qu'on la compare à l'uricémie on note aussi une élévation de l'urée sanguine. Dans bien des cas les rétentions urique et uréique sont parallèles. Mais il y a des cas, assez nombreux, où nous constatons une hyperuricémie sans que l'azotémie soit élevée. Ces cas sont très intéressants et nous les exposerons dans le chapitre de la valeur clinique de l'hyperuricémie.

Les rétrécissements urétraux, déterminant par le même mécanisme la stagnation urinaire dans le réservoir vésical, déterminent les mêmes conséquences que l'hypertrophie de la prostate. Dans les six cas étudiés nous avons constaté toujours une hyperuricémie. Il est vrai de dire qu'il faut que le rétrécissement soit très serré et abandonné longtemps sans traitement pour que la rétention rénale en soit la conséquence.

CHAPITRE V

LE FACTEUR TISSULAIRE DE L'HYPERURICÉMIE

Les trois facteurs que nous avons étudiés jusqu'à présent : rénal, circulatoire et mécanique, causent surtout une hyperuricémie d'origine exogène. Mais l'acide urique du sérum ne provient pas seulement des nucléoprotéides et des purines introduites dans l'organisme sous forme d'aliments. Une certaine partie de l'acide urique sanguin provient normalement de la cytolyse des tissus de l'organisme, surtout des noyaux cellulaires qui sont les plus riches en nucléoprotéides. La valeur de cette uricémie endogène oscille habituellement entre 0 gr. 015 et 0 gr. 020 o/oo. A cette quantité s'ajoute celle qui provient des aliments, pour donner le taux normal de l'acide urique du sérum, qui varie comme nous l'avons vu entre 0 gr. 030 et 0 gr. 050 o/oo.

On peut supposer alors que le taux de l'acide urique endogène se trouvera élevé dans toutes les maladies qui

s'accompagnent d'une cytolyse intense des tissus. Le résultat de cette cytolyse est la libération des nucléoprotéides des noyaux cellulaires. L'action des ferments (nucléases), existant dans les tissus, sur les nucléoprotéides, libère l'acide nucléique qui est un tétranucléotide. Sous l'influence de ferments particuliers, l'acide nucléique se décompose d'abord en nucléotides et enfin en nucléosides. La décomposition des nucléotides et des nucléosides met en liberté les bases puriques qui, sous l'influence de diastases (oxydases), s'oxydent en donnant l'acide urique.

Tel est le cycle du métabolisme des nucléoprotéides, qu'ils soient d'origine exogène ou endogène. Les ferments qui interviennent dans ce métabolisme se trouvent surtout dans le foie. Mais l'action du foie n'a rien de spécial car ces mêmes ferments se trouvent abondamment répandus dans tout l'organisme.

Nous avons réuni dans le Tableau n° IX 24 cas que nous avons étudiés à ce point de vue. Ils résument en quelque sorte les différents états pathologiques s'accompagnant d'une forte cytolyse des tissus (néoplasmes, leucémies, cachexie tuberculeuse, maladies infectieuses graves). La plupart des malades du Tableau n° IX ont présenté une élévation plus ou moins prononcée de la teneur du sérum en acide urique. En même temps l'hyperazotémie accompagne en général l'hyperuricémie. Il est intéressant de remarquer que les malades dont l'état général était encore bon ne présentèrent pas d'hyperuricémie. La rétention de l'acide urique s'installait au contraire dès que l'état général commençait à péricliter.

Une question se pose alors? Par quel mécanisme se

TABLEAU IX

Le facteur tissulaire de l'hyperuricémie

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum ou de plasma)

N°s	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Acide urique	Observations
—	—	—	—	—	—
1	Larg.	Néoplasme rénal	0,30	0,047	Etat général excellent
2	Sim.	— vésical	0,45	0,114	Mort 3 mois après
3	Trav.	— —	0,30	0,060	Mort 1 mois après
4	Moug.	— prostatique	0,60	0,108	Mort
5	Delm.	— gastrique	1,15	0,087	
6	Mouz.	— du sein	0,40	0,047	Etat général excellent
7	Charll.	— de la tête du pancréas	2,10	0,164	Mort
8	Rey.	— prostatique	0,57	0,047	Avant l'opération
	—	— —	0,35	0,036	Après l'opération
9	Mol.	Tumeur bénigne	0,40	0,040	
10	Pell.	Néoplasme du sein	0,60	0,065	
11	Vig.	— de l'estomac	0,70	0,055	Etat général bon
12	Gran.	— vésical	0,60	0,045	—
13	Mat.	— prostatique	0,30	0,051	—

14	Foiss.	Néoplasme prostatique	0,30	0,067	Plasma
15	Bapt.	— —	0,20	0,035	—
16	Mud.	— du sein	0,95	0,069	Sérum
17	Ters.	— prostatique	0,80	0,060	Plasma. Mort
18	Lan.	Cachexie tuberculeuse	0,60	0,100	Sérum. Mort
19	Foul.	Méningite à pneumocoques	0,40	0,120	Mort
20	Gouct.	Pleurésie séro-fibrineuse	0,20	0,060	Plasma
21	Midr.	Leucémie aiguë	0,33	0,113	—
22	N. N.	— myéloïde	0,45	0,102	—
23	Car.	Fièvre de Malte	0,42	0,069	—
24	Mil.	— typhoïde	0,55	0,075	—

réalise cette rétention, car nous savons d'après les travaux de W. Denis que l'ingestion de grandes quantités de purines ne provoque pas d'hyperuricémie si le rein n'est pas touché. Mais, si nous tenons compte de ce fait que l'hyperuricémie ne s'installe que lorsque l'état général périclite, nous pouvons en conclure que le rein lui-même est lésé. Et ces lésions rénales s'expliquent facilement ; elles peuvent être causées par l'élimination intense et permanente de toxines provenant de la destruction cellulaire. Les mêmes lésions sont en plus d'ordre congestif dans les maladies infectieuses aiguës.

D'autre part, dans ces maladies, le métabolisme des nucléoprotéides est très souvent troublé. Si l'on suppose que dans les actions successives des diastases il s'en trouve une en défaut, le métabolisme des nucléoprotéides sera dévié ou incomplet. Et, au lieu d'aboutir à la formation de l'acide urique, terme ultime de ce métabolisme, il en résultera la formation de complexes organiques auxquels le noyau de l'acide urique restera uni. Au lieu d'acide urique libre ou salifié on se trouvera en présence du complexe « acide urique combiné organique ».

Enfin il est à souligner que dans beaucoup de ces affections la libération de l'acide urique est massive et constante. Si l'on se rappelle le faible pouvoir de concentration du rein vis-à-vis de l'acide urique, on s'explique qu'une partie de ce composé sera éliminée tandis que l'autre sera retenue par suite de l'insuffisance fonctionnelle du rein. Le rein, surchargé dans son travail d'élimination et se trouvant constamment en présence de très fortes quantités d'acide urique du sérum, n'en éliminera qu'une seule partie, proportionnelle à la diurèse aqueuse.

Quoi qu'il en soit, l'hyperuricémie d'origine tissulaire existe et elle peut être causée soit par un seul des facteurs que nous venons d'énumérer, soit, ce qui arrive le plus souvent, par l'action simultanée de plusieurs.

CHAPITRE VI

L'URICÉMIE CHEZ LES HÉPATIQUES

Dans le tableau n° X nous avons réuni 13 cas de malades atteints de différentes affections du foie et chez lesquels nous avons recherché l'acide urique du plasma sanguin. Nous nous hâtons, dès le début, de souligner le fait que l'élévation du taux de l'acide urique est constant dans les affections du foie. Les quelques chiffres qui paraissent être normaux ou même au-dessous des valeurs normales de l'uricémie sont dus à ce fait, que tous ces malades étaient depuis des semaines au régime lacté, c'est-à-dire au régime sans purines. Les chiffres bas ne représentent alors que l'uricémie d'origine endogène laquelle oscille normalement entre 0 gr. 015 et 0 gr. 020 o/oo. Pour cette cause ces chiffres représentent en vérité une augmentation de l'uricémie, mais portant uniquement sur l'uricémie d'origine endogène.

Le rôle du foie dans la pathogénie de l'hyperuricémie n'est pas encore tranché. On a assigné deux rôles au foie. Tout d'abord le foie joue un rôle assez important,

TABLEAU X

L'uricémie chez les hépatiques

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de plasma)

N°s	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Acide urique
1	Tuagn.	Ictère infectieux	0,53	0,071
	—	—	0,75	0,099
2	Luz.	—	0,45	0,064
3	Grav.	Cirrhose hypertrophique	0,18	0,039
4	Blanc.	Cirrhose atrophique	0,22	0,065
5	Moy.	Cancer du foie	0,40	0,055
6	N. N.	Lithiase biliaire. Ictère	0,40	0,062
7	Arn.	Ictère grave	2,25	0,178
8	Bich.	Cirrhose hypertrophique	0,25	0,060
9	Comb.	Lithiase biliaire	0,30	0,055
10	N. Sol.	Ictère infectieux	0,40	0,045
11	Ray.	—	0,26	0,059
12	Sol.	—	0,25	0,045
13	N. M.	Cirrhose hypertrophique	0,49	0,072

mais non exclusif, dans le métabolisme des nucléoprotéides. Par ses diastases — qui existent d'ailleurs dans les autres tissus — le foie intervient dans ce métabolisme dont l'aboutissant final est normalement l'acide urique libre. D'autre part, le foie exerce une action d'arrêt sur l'acide urique formé par l'organisme. Chauffard, Grigaut et Brodin, par des dosages minutieux de l'acide urique dans le sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques, trouvèrent constamment une diminution de la teneur en acide urique dans le sang sus-hépatique par rapport au sang portal. Cette différence varie entre des limites assez étendues de 9 à 28 milligrammes o/oo. D'après ces mêmes auteurs c'est

surtout sur l'acide urique d'origine exogène que cette action du foie s'exerce.

Mais il faut faire intervenir encore un autre facteur dans la pathogénie de l'hyperuricémie chez les hépatiques, nous voulons parler du facteur rénal. Car elles sont rares les affections du foie qui ne retentissent pas sur les reins à une échéance plus ou moins grande. Nous avons vu l'importance du rôle du facteur rénal dans la genèse de l'hyperuricémie ; les lésions rénales sont toujours dès le début caractérisées par la rétention de l'acide urique.

Ces trois facteurs agissent simultanément dans la plupart des cas. Mais le rôle des facteurs purement hépatiques n'est pas moins important. Dans la troisième partie nous verrons que le trouble du métabolisme des nucléoprotéides par suite d'une insuffisance hépatique confirmée est caractérisé surtout par l'augmentation de l'acide urique encore uni aux différents complexes organiques, qu'on a convenu d'appeler l'acide urique combiné organique. Par contre, l'acide urique libre ou salifié se trouve dans les mêmes affections relativement diminué par rapport à l'acide urique total. Le facteur uricolytique du foie n'est pas moins important, car il résulte des travaux de Chauffard et Grigaut que chez le chien dans certains cas la proportion de l'acide urique retenu par le foie atteint le chiffre de 53 o/o. Seulement il faut tenir compte que ce sont deux fonctions hépatiques distinctes et que suivant la gravité des cas l'insuffisance du foie se manifestera soit dans un sens, soit dans l'autre, ou enfin l'insuffisance hépatique sera double.

Il y a là un champ de travaux patients et minutieux et ces problèmes ne seront résolus que par l'effort

simultané et prolongé du laboratoire et de la clinique. D'autre part, il ne faut pas oublier que les travaux de Chauffard et Grigaut ont été faits sur le chien. Or cet animal possède dans ses tissus et surtout dans son foie une diastase spéciale, l'uricase, qui transforme normalement l'acide urique en allantoïne. L'uricase n'existe pas chez l'homme et il serait imprudent d'appliquer les mêmes interprétations de faits observés chez l'homme et chez le chien. Toutefois il se pourrait que si le foie humain ne transforme pas l'acide urique en allantoïne il exerce aussi une action d'arrêt sur ce composé pour le transformer en composés mal définis encore.

CHAPITRE VII

VALEUR CLINIQUE DE L'URICEMIE

Ayant mis en relief les facteurs susceptibles de provoquer l'accumulation de l'acide urique dans l'organisme, il nous reste à voir quelle est la valeur de l'uricémie au point de vue clinique, c'est-à-dire à voir l'intérêt que peut présenter la recherche de l'acide urique sanguin.

Plusieurs fois à propos de chaque facteur de l'hyperuricémie nous avons remarqué qu'il y a des cas où l'évolution de l'uricémie précède celle de l'azotémie. Cette élévation précoce présente un grand intérêt dans les néphrites urémigènes où la rétention urique précède de loin la rétention uréique. L'hyperuricémie est la première en date, c'est elle qui nous fait pressentir l'imminence des autres rétentions azotées. Après les auteurs américains (Myers, Fine et Lough, en 1916), Chauffard, Grigaut et Brodin, en France, ont reconnu ce fait exact et ont décrit « l'uricémie précoce ». Baumann, Davis et Stevens ont même pu écrire en 1919 que la recherche de l'acide urique sanguin est le moyen d'exploration des

fonctions rénales qui présente la plus grande sensibilité.

Nous avons pu réunir dans le tableau n° XI 26 cas de néphrites chroniques urémigènes où l'hyperuricémie précède l'hyperazotémie. Car, si on examine les valeurs de l'azotémie, on remarque que ces valeurs, quand elles ne sont pas normales, se trouvent très peu élevées au-dessus des taux normaux de l'azotémie. Mais ces sujets présentèrent au point de vue clinique un ensemble de symptômes qui faisaient soupçonner l'imperméabilité rénale. Quelques-uns parmi eux ont fait il y a quelques années des néphrites aiguës, et chez eux, à part des symptômes vagues de brightisme, les analyses au point de vue de l'urée sanguine restèrent négatives. Au contraire, la recherche de l'acide urique chez tous ces malades donna des chiffres fortement élevés de la teneur du sérum en acide urique. En un mot ils n'étaient caractérisés au point de vue humoral que par l'hyperuricémie. Les quatre derniers cas (n^{os} 23, 24, 25 et 26) sont à ce point de vue extrêmement intéressants. Car nous avons pu revoir ces malades quelque temps après la première analyse où l'on n'avait noté qu'une hyperuricémie, tandis que l'azotémie était normale ou à peu près. Et, fait important, quand nous les avons revus quelques mois après, nous avons trouvé non seulement une élévation persistante de la teneur du sérum en acide urique, mais aussi de l'hyperazotémie. L'imperméabilité rénale, démontrée plusieurs mois auparavant par l'hyperuricémie, devenait évidente par la constatation de l'hyperazotémie. Avec le professeur Jeanbrau et le docteur P. Cristol, en exposant ces faits dans un travail publié dans le Journal d'Urologie, nous avons appelé cette uricémie précoce « l'uricémie d'alarme » en parallèle avec « l'azotémie d'alarme » de Widal.

TABLEAU XI

L'« uricémie d'alarme » dans les néphrites azotémiques

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum ou de plasma)

Nos	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Acide urique	Observations
—	—	—	—	—	—
1	Auth.	Néphrite chronique	0,40	0,091	Sérum
2	Hec.	—	0,50	0,105	—
3	N. N.	—	0,40	0,101	—
4	Fort.	—	0,35	0,143	—
5	Mil.	—	0,45	0,069	—
6	N. N.	—	0,38	0,075	—
7	Chap.	—	0,35	0,061	—
8	Dup.	—	0,35	0,090	—
9	Bard.	—	0,40	0,093	—
10	Vey.	—	0,50	0,100	—
11	Pey.	—	0,47	0,090	—
12	Tref.	—	0,30	0,065	—
13	Fab.	—	0,40	0,064	—
14	Catr.	—	0,47	0,079	—
15	N. N.	—	0,43	0,061	—

16	Dum.	Néphrite chronique	0,42	0,072	Sérum	
17	N.	—	0,40	0,069	—	
18	Nlen.	—	0,30	0,068	—	
19	Ach.	—	0,53	0,096	Plasma	
20	Cond.	—	0,20	0,089	—	
21	Lap.	—	0,43	0,090	—	
22	Clav.	—	0,35	0,085	—	
23	Ant.	—	0,30	0,066	Sérum	
	—	—	0,42	0,072	—	5 mois après
24	Alp.	—	0,50	0,060	—	
	—	—	0,90	0,080	—	2 mois après
25	Boudou	—	0,35	0,066	—	
	—	—	0,60	0,102	—	2 mois après
26	Mic.	—	0,40	0,058	Plasma	
	—	—	0,83	0,077	—	6 mois après

Quelle est la pathogénie de cette « uricémie d'alarme » ? Déjà, dans le chapitre relatif à l'hyperuricémie dans les néphrites azotémiques, nous avons fait mention des travaux de l'Ecole américaine concernant le pouvoir de concentration des reins vis-à-vis de l'acide urique. D'après ces travaux, ce pouvoir de concentration des reins est de 20 pour l'acide urique chez des sujets normaux. Hupham et Higley ont trouvé au contraire que le rein néphritique ne concentre l'acide urique que 14 fois ou moins dans les cas où les symptômes cliniques de néphrite étaient évidents, et 18,4 fois ou moins dans les cas où le diagnostic de néphrite ne s'imposait pas, mais où certains symptômes de cette affection étaient indéniables. Le pouvoir concentrant du rein vis-à-vis de l'urée, si bien étudié par l'Ecole française, est de 80 environ, d'après les mêmes auteurs américains. Il est évident alors que des deux corps en présence sera retenu le premier en date celui pour lequel le pouvoir concentrant des reins sera le plus bas. La créatinine vis-à-vis de laquelle le rein a le plus grand pouvoir de concentration (100) est retenue la dernière. D'après l'ordre d'installation nous avons d'abord hyperuricémie, ensuite hyperazotémie et enfin hypercréatininémie. L'hyperuricémie est un bon symptôme prodromique des rétentions azotées, l'hyperazotémie est le symptôme de la période d'état, tandis que l'hypercréatininémie apparaîtra à la période finale de la rétention complète, à la veille de l'urémie.

En résumé, il ressort de ces faits qu'il y a un très grand intérêt à rechercher systématiquement la valeur de l'uricémie chez tous les malades que l'on soupçonne de néphrite, car si l'on trouve que cette valeur est élevée on peut être certain qu'on se trouve en présence d'une

néphrite azotémique en évolution et que l'hyperazotémie ne tardera pas à s'installer. L'hyperuricémie prend de ce fait le rôle d'un des témoins les plus importants des rétentions azotées tout à fait au début de l'insuffisance rénale.

Mais, à part ces insuffisances lésionnelles, nous avons remarqué que l'hyperuricémie reste toujours la première dans l'ordre d'apparition même dans les insuffisances fonctionnelles. Ainsi, dans les maladies cardio-vasculaires (Tableau n° VI, n^{os} 1, 2, 3, 6 et 9) nous voyons l'hyperuricémie apparaître dès que l'équilibre circulatoire se rompt, dès que la diurèse aqueuse baisse. Dans les hypertrophies prostatiques (Tableau VII, n^{os} 1, 9, 30) l'hyperuricémie est aussi le signe le plus précoce de la diminution de la valeur fonctionnelle ou anatomique des reins.

En recherchant l'acide urique du sérum chez les urinaires chirurgicaux nous avons remarqué que le taux de l'acide urique du sérum varie suivant l'uni ou la bilatéralité des lésions. Dans le Tableau n° XII nous avons réuni 20 cas de sujets atteints de bacillose rénale et dans le Tableau n° XIII, 24 cas de malades qui présentèrent soit des pyélonéphrites, soit des lithiases rénales. Un fait important se dégage de l'étude de ces cas : la valeur de l'uricémie demeure toujours normale tant que l'affection est unilatérale. Au contraire, l'hyperuricémie est la règle dans les tuberculoses rénales ou les pyélonéphrites bilatérales. Mais au cours des affections localisées à un seul rein il n'est pas rare de voir le rein opposé atteint. Le rein ainsi touché extériorise son trouble par une valeur éliminatoire amoindrie (Mongeais, Pousson, Castaigne et Rathery). Dans quelques cas où l'on a constaté par la séparation des urines et le dosage

TABLEAU XII

L'uricémie dans la tuberculose rénale

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum)

Nos	Noms	Diagnostics		Urée hypobromite	Acide urique	Observations
1	Frass.	Tuberculose rénale	unilatérale	0,27	0,043	
—	—	—	—	0,45	0,040	K = 0,073
2	Vid. P	—	—	0,40	0,066	
3	Vid. I.	—	bilatérale	0,40	0,118	
4	Faur.	—	unilatérale	0,25	0,037	K = 0,08
5	Rou.	—	bilatérale	2,00	0,090	
6	Abou.	—	unilatérale	0,60	0,049	
7	Dours.	—	—	0,60	0,049	
8	Cour.	—	—	0,35	0,055	
9	Grim.	—	bilatérale	0,70	0,090	
—	—	—	—	0,50	0,080	
10	Har.	—	unilatérale	0,50	0,055	

11	Cal.	Tuberculose rénale	unilatérale	0,55	0,045	
12	Glei.	—	—	0,40	0,060	
13	Ver.	—	—	0,40	0,050	
14	Pol.	—	—	0,50	0,050	
15	Pag.	—	bilatérale	0,25	0,100	
16	Ber.	—	—	0,46	0,107	
17	Rav.	—	unilatérale	0,49	0,060	
18	Gil.	—	—	0,30	0,060	
19	Cob.	—	—	0,50	0,042	
20	Chan.	—	—	0,20	0,067	Plasma

TABLEAU XIII

L'uricémie chez les urinaires chirurgicaux

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de sérum)

Numéros	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Acide urique	Observations
1	Lac.	Pyélonéphrite bilatérale	0,50	0,115	
2	Cos.	— droite	0,50	0,075	Rein gauche déficient
3	Trul.	— —	0,55	0,088	—
4	Sar.	— —	0,35	0,050	
5	Bout.	— gauche	0,40	0,075	Rein droit déficient
6	Cad,	— —	0,35	0,050	
7	Com.	— —	0,40	0,037	
8	Cro.	— droite	0,55	0,050	
9	Her.	— gauche	0,45	0,066	
	—	— —	0,70	0,050	
10	Sap.	— —	0,40	0,061	
11	Arg.	— droite	0,55	0,050	
12	Poud.	— —	0,30	0,060	
13	Lig.	— —	0,60	0,050	

14	Jean.	Pyélonéphrite droite	0,40	0,060	
15	Mad.	— bilatérale	3,20	0,200	
—	—	—	3,70	0,200	Mort
16	Lag.	— droite	0,40	0,083	Rein gauche déficient
17	Bap.	— —	0,50	0,082	—
18	Pal.	— —	0,30	0,048	
19	Chaf.	— —	0,30	0,045	
20	Gril.	— —	0,32	0,060	
21	Rav.	— —	0,57	0,043	
—	—	— —	0,50	0,057	
—	—	— bilatérale	0,50	0,085	
22	Tous.	Calcul du bassinet droit	0,45	0,049	
23	Cas.	Calculose rénale droite	0,30	0,040	
—	—	— —	0,30	0,050	
24	Be.	— gauche	0,40	0,099	
—	—	— —	0,50	0,109	

de l'urée la défaillance fonctionnelle du rein opposé parmi les malades que nous avons étudiés, nous avons toujours noté une élévation de la teneur du sérum en acide urique, bien que l'azotémie soit restée sensiblement normale. L'hyperuricémie était le premier témoin de la défaillance fonctionnelle du rein opposé.

De tous ces faits il résulte que l'hyperuricémie n'est pas seulement un témoin des rétentions azotées mais que c'est un témoin qui apparaît dès le début de ces rétentions bien avant que l'hyperazotémie ne s'installe. Quelle que soit l'origine ou le caractère de l'hyperméabilité rénale, c'est toujours la valeur élevée de l'uricémie qui la caractérise la première. Et nous ne pouvons mieux conclure qu'en répétant l'opinion déjà exposée : « La recherche du taux de l'acide urique sanguin est le moyen d'exploration des fonctions rénales qui présente la plus grande sensibilité. »

CHAPITRE VIII

URICÉMIE ET CONSTANTE D'AMBARD

Après avoir établi que l'hyperuricémie est un témoin précoce des imperméabilités rénales, et que la recherche de l'acide urique sanguin est le moyen d'exploration rénale qui présente la plus grande sensibilité, il est intéressant de comparer cet index uricémique avec la constante d'Ambard, autre moyen d'exploration rénale. Nous exposons dans le Tableau XIV seize cas pour lesquels nous avons pratiqué à la fois la détermination de la constante uréo-sécrétoire d'Ambard et le dosage de l'acide urique total du sérum.

Si l'on compare les valeurs de la constante avec celles de l'uricémie, on voit que, d'une manière générale, l'augmentation de l'uricémie est parallèle à l'augmentation de la constante.

Cependant nous devons remarquer que les cas 2, 13 et 16 sont tout différents, car il existe chez eux une dissociation nette entre les valeurs de l'uricémie et celles de la constante. Dans tous ces trois cas nous trouvons

qu'à une constante d'Ambard basse correspond une uricémie dont la valeur est assez élevée. Il est intéressant de remarquer d'autre part que ces trois sujets présentèrent des azotémies absolument normales. De pareils faits ont été signalés par Etienne et Verain (de Nancy) à propos de leurs études sur le fonctionnement rénal dans les états goutteux. Ces deux auteurs interprètent le chiffre bas de la constante comme un signe d'hyperfonctionnement rénal pour lutter contre la réten-

TABLEAU XIV

Uricémie et constante d'Ambard

N°s	Noms	Diagnostic	K. Ambard	Ac. urique total ‰	Urée ‰
—	—	—	—	—	—
1	Bold.	Lipome du g^{a} pectoral	0,042	0,041	0,16
2	Meu.	Néphrite chronique	0,050	0,068	0,30
3	Delm.	Néoplasme prostatique	0,065	0,087	0,30
4	Chaf.	Bacillose rénale droite	0,068	0,045	0,30
5	Ben.	Adénome prostatique	0,071	0,047	0,60
6	Fras.	Bacillose rénale gauche	0,073	0,040	0,45
7	Faur.	Bacillose rénale droite	0,080	0,037	0,25
8	Cas.	Adénome prostatique	0,081	0,060	0,30
9	Gil.	Rein polykystique	0,081	0,060	0,30
10	Rav.	Pyélonéphrite droite	0,145	0,057	0,50
	—	—	0,192	0,066	0,49
11	Bap.	Néoplasme prostatique	0,200	0,082	0,50
12	Alp.	Néphrite chronique	0,237	0,080	0,90
13	Gril.	Pyélonéphrite droite	0,057	0,060	0,32
14	Paul.	—	0,062	0,050	0,27
15	Mar.	—	0,101	0,067	0,20
16	Poud.	Bacillose rénale droite	0,053	0,068	0,30

tion de l'acide urique. A notre avis, le même hyperfonctionnement rénal est la cause des constantes basses que nous exposons. Car dans sa lutte contre les rétentions en général le rein dispose de deux propriétés : aug-

menter la concentration des corps, ou augmenter la diurèse aqueuse. Comme c'est le pouvoir concentrant du rein qui est en général la première fonction touchée, c'est la diurèse aqueuse, qui augmente toujours dans les hyperfonctionnements de compensation.

Et dans ces cas le rein peut assurer pendant un certain temps l'élimination suffisante de l'urée, substance vis-à-vis de laquelle le pouvoir concentrant du rein est presque 5 fois plus grand que pour l'acide urique. Une même diurèse peut alors être suffisante pour l'élimination de l'urée, mais insuffisante pour l'acide urique. L'acide urique se trouvera retenu bien que l'azotémie soit normale, bien que la constante d'Ambard soit basse. Les constantes d'Ambard faussées par la polyurie sont très fréquentes. Elles montrent dans ces cas que le parenchyme rénal bien que touché est encore capable de lutter contre les rétentions des matériaux de déchets organiques.

La valeur élevée de l'acide urique du sérum sera simplement un témoin du progrès de ces lésions rénales et d'abaissement plus prononcé de la valeur fonctionnelle du parenchyme rénal, car elle nous montre qu'il y a des corps pour lesquels le pouvoir concentrant des reins est abaissé à un point tel qu'ils restent en rétention malgré une diurèse abondante. Telle est, à notre avis, l'explication des constantes basses coïncidant avec une hyperuricémie. Ce fait démontre de nouveau l'importance de la recherche de l'acide urique sanguin.

CHAPITRE IX

DIFFUSIBILITÉ DE L'ACIDE URIQUE

En cherchant à expliquer la rétention de l'acide urique chez les goutteux, Chauffard, Grigaut et Brodin ont étudié la diffusibilité de ce composé à travers les membranes de parchemin. Ces auteurs ont trouvé un coefficient de dialyse de 73 o/o pour l'urate de soude. En étudiant par contre la teneur du sérum en acide urique d'une part et des liquides d'épanchement (pleuraux, ascitiques) d'autre part, ils trouvent que ces deux teneurs sont toujours égales chez un sujet donné.

Les dosages de l'acide urique que nous avons pu pratiquer dans les liquides pathologiques en même temps que dans le sérum nous ont donné des résultats tout à fait comparables à ceux obtenus par ces auteurs. Nos dosages ont porté sur les différentes humeurs pathologiques : épanchements pleuraux, liquide d'ascite ou d'hydrocèle. Toujours nous avons trouvé dans le sérum et dans le liquide du même malade des chiffres sensiblement, sinon rigoureusement égaux. Les écarts constatés ne dépas-

sent nullement les erreurs d'analyse (Tableau XV). Au point de vue pratique ces constatations sont intéressantes puisqu'elles montrent que pour le dosage de l'acide

TABLEAU XV

Répartition de l'acide urique total entre le plasma et les liquides d'épanchement

N°	Nature du liquide	Acide urique total, gr. °/₀₀	
		Plasma	Liquide d'épanchement
1	Epanchement pleural	0,050	0,049
2	—	0,060	0,060
3	Hydrocèle vaginale	0,053	0,050
4	Liquide d'ascite	0,065	0,066
5	—	0,083	0,086
6	Epanchement pleural	0,080	0,075
7	Hydrocèle vaginale	0,050	0,050
8	—	0,040	0,041
9	Liquide d'ascite	0,080	0,078
10	Epanchement pleural	0,060	0,065

urique aussi bien que pour celui de l'urée, le dosage peut porter sans crainte d'erreur sur le sang et le liquide d'épanchement du malade.

TROISIÈME PARTIE

LES DEUX FORMES CONNUES DE L'ACIDE URIQUE DU SANG

CHAPITRE I

ETUDE CHIMIQUE DU COMPLEXE ACIDE URIQUE-PENTOSE

Nous venons d'étudier dans la deuxième partie l'uricémie en bloc sans nous préoccuper de l'état dans lequel se présente l'acide urique dans le sang. Une partie de cet acide existe évidemment à l'état de liberté dans le sang, l'expérience du fil de Garrod le prouve. Mais déjà, en 1915, S. R. Benedict avait montré que dans les globules la majeure partie de l'acide urique existe à l'état de combinaison stable dont il peut être libéré par ébullition avec l'acide chlorhydrique ou par action diastasique.

Des recherches plus étendues lui ont permis d'iden-

tifier avec précision la nature du composé. Grâce d'ailleurs à la méthode d'extraction qu'il a donnée avec ses collaborateurs, nous avons pu isoler nous-même quelques milligrammes du même complexe du sang d'un néphritique. Les réactions chimiques que nous avons pratiquées sur les cristaux qu'il nous a fournis nous ont convaincu de son identité.

Le composé ainsi obtenu se présente macroscopiquement sous la forme d'une poudre cristalline, blanche. Au microscope on aperçoit de nombreux cristaux carrés et plats. Insoluble dans l'alcool et l'éther, très difficilement soluble dans l'eau froide, il se dissout facilement dans l'eau bouillante. Sa réaction est acide, il est facilement soluble dans les alcalis. *Il n'est pas précipité par la mixture argentico-magnésienne et ne réduit pas la liqueur de Fehling.* Il réagit, comme nous l'avons déjà dit dans la première partie, avec les réactifs phosphotungstique de Folin et arséno-phosphotungstique de Benedict.

Après hydrolyse il donne la réaction des pentoses avec l'orcine.

Il cristallise sans eau de cristallisation.

C'est en apparence un acide monobasique. En solution, l'activité optique du sel de sodium est de :

$$[\alpha]_D^{20} = + 20°12.$$

Il ne fond pas encore à 300°.

Il est composé d'acide urique et de saccharide dans la proportion de $\frac{1}{1}$.

Le saccharide a été identifié comme étant un pentose le d-ribose. En effet, la déviation du produit hydrolysé après séparation de l'acide urique a donné :

$$[\alpha]_D^{20} = - 20°06$$

la déviation d'un échantillon de d-ribose préparé par Levene a été :

$$[\alpha]_D^{20} = - 19°62.$$

La phénylosazone obtenue a le même point de fusion que la ribosazone = 149° (sans correction).

L'analyse a montré que la formule du composé était :

Acide urique + d-ribose — H^2O.

Ce complexe a été trouvé par Benedict et ses collaborateurs dans les globules et les globules seulement (?) du bœuf, du cheval, du mouton, du porc, du chien, du poulet et de l'homme. Leur méthode par isolement du complexe manque évidemment de sensibilité et ne leur a pas permis de le mettre en évidence dans le plasma.

En France, cet acide urique combiné a fait l'objet d'études de la part de Mathieu-Pierre Weil et Ch.-O. Guillaumin dans les globules et nous allons exposer brièvement nos propres résultats dans les globules et le plasma.

CHAPITRE II

RÉPARTITION DE L'ACIDE URIQUE LIBRE ET DE L'ACIDE COMBINÉ ORGANIQUE ENTRE LES GLOBULES ET LE PLASMA DU SANG CHEZ L'HOMME, LE CHIEN ET LE LAPIN

A. — Globules

Dans la deuxième partie de ce travail nous avons vu que la teneur normale des globules en acide urique varie entre 0 gr. 170 à 0 gr. 200 o/oo, et qu'elle est beaucoup plus élevée que la teneur du sérum ou du plasma en ce même composé. D'autre part, les dosages des deux formes de l'acide urique dans les globules que nous avons réunis dans le Tableau XVI montrent que la majeure partie de l'acide urique total du sérum est constituée par le complexe acide urique composé organique (acide urique-ribose) et que seulement une petite fraction est formée par l'acide urique libre. Nous avons effectué ces recherches dans les globules des sujets normaux aussi bien que dans ceux des sujets malades ; nous nous occuperons de ces derniers dans les chapitres

TABLEAU XVI

L'acide urique des globules chez l'homme, le chien et le lapin

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre)

Espèce	Numéros	Acide urique total	Acide urique libre	Acide urique combiné
—	—	—	—	—
Homme	1	0,220	0,083	0,137
—	2	0,490	0,057	0,433
—	3	0,410	0,067	0,343
—	4	0,161	0,037	0,124
—	5	0,160	0,050	0,110
—	6	0,180	0,050	0,130
—	7	0,308	0,044	0,264
—	8	0,190	0,040	0,150
Chien	1	0,240	0,020	0,220
—	2	0,224	0,020	0,204
—	3	0,117	0,013	0,104
—	4	0,100	0,010	0,190
Lapin	1	0,160	0,014	0,146
—	2	0,190	0,010	0,180
—	3	0,102	0,004	0,098
—	4	0,130	0,017	0,113

suivants. En ce point nos recherches se trouvent en accord avec les publications de Ch.-O. Guillaumin.

Nous avons eu l'occasion, grâcé à l'obligeance de M. le professeur Lisbonne et de M. le docteur Hédon, d'effectuer les mêmes recherches sur les globules des chiens et des lapins, dans les globules desquels nous avons trouvé la même répartition des deux formes de l'acide urique que chez l'homme.

B. — Plasma

La même étude dans le plasma de l'homme nous a conduit à des conclusions inverses, car ici l'acide urique libre forme la majeure partie de l'acide urique total, tandis que l'acide urique combiné organique n'en représente qu'une fraction minime. Nous avons exposé dans le Tableau XVII les résultats de nos dosages. Etudiant la même répartition dans les différents états pathologi-

TABLEAU XVII

L'acide urique du plasma chez l'homme, le chien et le lapin

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre de plasma)

Espèces	Numéros	Acide urique total	Acide urique libre	Acide combiné organique
Homme	1	0,065	0,046	0,019
—	2	0,060	0,050	0,010
—	3	0,120	0,107	0,013
—	4	0,055	0,051	0,004
—	5	0,045	0,039	0,006
—	6	0,048	0,035	0,013
—	7	0,096	0,071	0,025
—	8	0,065	0,055	0,010
—	9	0,050	0,042	0,008
—	10	0,050	0,045	0,005
Chien	1	0,050	0,012	0,038
—	2	0,034	0,011	0,033
—	3	0,019	0,009	0,010
—	4	0,028	0,008	0,020
Lapin	1	0,054	0,010	0,044
—	2	0,071	0,021	0,050
—	3	0,026	0,003	0,023
—	4	0,046	0,009	0,037

ques, nous avons remarqué qu'il existe des cas, assez nombreux même, où cette répartition change et où il y a une tendance à l'augmentation de l'acide urique combiné organique parallèlement à l'augmentation de l'acide urique total du plasma. Ces faits nous ont conduit à étudier enfin le rapport entre l'acide urique combiné organique et l'acide urique libre. Et nous avons trouvé que ce rapport $\frac{\text{acide urique combiné organique}}{\text{acide urique libre}}$ varie dans les cas normaux entre les chiffres de 9 à 15 o/o.

Il est intéressant de remarquer que chez le chien et le lapin c'est toujours l'acide urique combiné organique qui prédomine dans le plasma sanguin. L'acide urique libre au contraire chez ces animaux n'existe qu'à l'état de traces, bien souvent difficilement dosables. Cette différence entre l'homme, animal uricotélique quant au métabolisme des nucléoprotéides, d'une part, et le chien et le lapin, animaux allantoïnotéliques, d'autre part, tient à ce fait que chez ces derniers animaux le foie détruit la presque totalité de l'acide urique et le transforme en allantoïne. Il est évident, alors, que l'acide urique se trouvera normalement en quantité minime. D'autre part, l'allantoïne ne donnant dans les conditions où nous avons effectué ces dosages aucune réaction avec le réactif de Folin et Denis, la différence entre l'acide urique total du plasma et l'acide urique libre tient uniquement à la grande quantité d'acide urique encore uni au sucre du nucléoside originel.

CHAPITRE III

L'ACIDE URIQUE LIBRE ET L'ACIDE URIQUE COMBINÉ ORGANIQUE DU PLASMA ET DES GLOBULES DANS LES NÉPHRITES CHRONIQUES AZOTÉMIQUES

A part les travaux que nous avons exposés au début de cette partie, nous ne trouvons dans la littérature scientifique aucun travail d'ensemble sur cette question, qui à la vérité est très récente, soit dans les néphrites, soit dans les autres maladies. Nous avons recherché chez 18 malades atteints de néphrite chronique l'acide urique du plasma sous ses deux formes différentes : libre et combiné. Neuf fois nous avons étudié l'acide urique libre et combiné dans les globules en même temps que dans le plasma.

Dans la première partie nous avons vu que l'hyperuricémie (acide urique total) est de règle dans les néphrites chroniques. Mais les cas exposés dans le Tableau n° XVIII nous montrent que l'augmentation ne porte pas seulement sur l'acide urique libre, mais également

TABLEAU XVIII

L'acide urique libre et l'acide urique combiné organique dans les néphrites azotémiques

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre)

Nos	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Plasma ac. urique			Globules ac. urique			Observations
				total	libre	combiné	total	libre	combiné	
1	Alp.	Néphrite chron.	0.90	0.080	0,063	0,007				
2	N.	—	1.80	0.153	0,140	0,013				
3	Lav.	—	5.20	0.100	0,091	0,009				
	—	—	5,30	0.103	0,093	0,010				Urémie convulsive.
	—	—	5.45	0,141	0,118	0,023				—
	—	—	6.10	0,105	0.073	0.032	0,214	0.055	0,159	—
4	Phil.	—	0.90	0.080	0.036	0,044				Mort.
5	Bl.	—	1.35	0.058	0,032	0,026				
6	Prud.	—	2.38	0.210	0,080	0,130				
	—	—	0.70	0,126	0,051	0.065	0,410	0,067	0,343	
7	Sas.	—	1.00	0.125	0,069	0,054				
8	Ach.	—	0.53	0.096	0,071	0.025	0.280	0,115	0.165	Petits signes de brightisme.
9	All.	—	0,82	0.100	0.050	0.050	0.121	0,038	0,083	
	—	—	1.87	0,100	0,050	0,060				Mort.
10	Ler.	—	1.00	0.111	0,071	0,040	0.143	0,083	0,060	
11	Cond.	—	0.20	0,089	0,050	0.039				Petits signes de brightisme.
12	Aim.	—	1.15	0.080	0,053	0,027	0,192	0,060	0.132	
13	Bol.	—	0.50	0,100	0,051	0,049	0,220	0,083	0,137	
14	Guib.	—	1.25	0.065	0.046	0,019	0,166	0,071	0,085	
	—	—	0.65	0,075	0,050	0.025	0,160	0,050	0,155	
	—	—	1.45	0.074	0,054	0,020				
15	N. N.	—	2.50	0,080	0.059	0,026				
16	Lap.	—	0.43	0,090	0,066	0,020				
17	Lev.	—	0.35	0,085	0,028	0.057				
18	N.	—	0,40	0,058	0,034	0,024				

très souvent sur l'acide urique combiné organique. Ainsi le rapport normal $\frac{\text{acide urique combiné}}{\text{acide urique libre}}$ du plasma, qui oscille normalement entre les chiffres de 9 à 15 o/oo, comme nous l'avons montré avec P. Cristol, peut varier et passer à des taux plus élevés. Nous le trouvons chez les malades étudiés passant aux chiffres de 50, 80, 100 o/o et même au-dessus. La notion de l'hyperuricémie dans les néphrites azotémiques se complète alors par ce fait nouveau de l'augmentation presque constante et plus ou moins grande de l'acide urique combiné organique du plasma. De plus, les fortes élévations de l'acide urique combiné organique paraissent correspondre aux néphrites graves (n° 9). D'autre part nous voyons, en suivant l'évolution d'une néphrite chronique, que l'élévation de l'acide urique combiné organique est parallèle à l'aggravation de l'affection (n^{os} 9 et 13). Il est intéressant de remarquer que deux néphrites chroniques urémigènes, avec azotémie basse et caractérisées par l'hyperuricémie d'alarme, présentèrent toutes les deux une augmentation de l'acide urique combiné organique. Chez ces deux malades le rapport $\frac{\text{acide urique combiné}}{\text{acide urique libre}}$ du plasma se trouve élevé, sa valeur atteint 78 o/o (n° 11) et 35 o/o (n° 8).

L'imperméabilité rénale n'explique pas la rétention et l'accumulation de l'acide urique combiné organique, car dans les urines c'est sous la forme libre, ou salifiée, que l'on trouve l'acide urique. Le complexe acide urique combiné organique trouvé et caractérisé dans le sang (acide urique-d-ribose) ne l'a point été encore dans les urines. Chez les sujets normaux les petites quantités d'acide urique combiné organique du plasma ne représentent que le stade intermédiaire du métabolisme des nucléoprotéides avant d'aboutir à l'acide urique libre ou

salifié, forme sous laquelle il est excrété. L'accumulation de l'acide urique combiné organique ne s'effectue pas chez les sujets normaux parce que, le métabolisme normal n'étant point troublé, le noyau acide urique est libéré complètement du pentose auquel il est uni dans le nucléoside.

Mais chez les néphritiques les choses se passent tout autrement. Les rétentions azotées causant une intoxication prolongée et croissante de l'organisme par les déchets de la vie cellulaire aboutissent, à une échéance plus ou moins éloignée, à des troubles du métabolisme normal, que nous avons décrits ailleurs. Par suite de ces troubles le métabolisme des nucléoprotéides se trouve soit entravé, soit dévié. Alors apparaissent des quantités élevées du complexe acide urique combiné organique aux dépens de l'acide urique libre. Ainsi se vérifie dans une certaine mesure la thèse de l'Ecole lyonnaise (Teissier), qui affirme que la néphrite chronique ne devient grave qu'avec l'apparition des insuffisances hépatiques. Comme nous l'avons vu, une grande partie de la destruction des nucléoprotéides se passe dans le foie sous l'influence des différentes diastases. Mais ce n'est point le foie seul qui contient ces diastases, car on les retrouve répandues sur tout l'organisme. Les rétentions azotées troublent par intoxication chronique aussi bien le fonctionnement du foie que celui de l'organisme tout entier : le métabolisme azoté est partout entravé ou dévié. Ce fait concorde bien avec ce que nous avons dit au début de ce chapitre, que la forte élévation de l'acide urique combiné organique correspond aux néphrites graves ou à l'aggravation de l'affection au cours de son évolution.

CHAPITRE IV

L'ACIDE URIQUE LIBRE ET L'ACIDE URIQUE COMBINÉ ORGANIQUE DANS QUELQUES ETATS PATHOLOGIQUES

A part l'étude des deux formes d'acide urique sanguin, que nous avons faite dans les néphrites chroniques, nous avons eu l'occasion de faire les mêmes recherches dans un petit nombre de différentes maladies. Nous les avons réunies toutes dans un même tableau (N° XIX) sans avoir la prétention d'en tirer dès à présent des conclusions bien nettes.

Toutefois, comme les affections hépatiques forment à peu de chose près un tiers du tableau XIX, nous nous arrêterons plus longtemps sur elles. Déjà dans la deuxième partie nous avons mentionné la part que le foie prend dans le métabolisme des nucléoprotéides, bien que, d'ailleurs, cette propriété ne soit pas uniquement dévolue au foie. Si l'on examine les valeurs respectives de l'acide urique libre et de l'acide urique combiné organique un fait frappe tout de suite : c'est que le rapport

$\frac{\text{acide urique combiné}}{\text{acide urique libre}}$ du plasma se trouve presque constamment élevé.

Il semble d'ailleurs que cette augmentation de l'acide urique combiné organique marche parallèlement avec la gravité de l'affection. Ainsi nous le trouvons le plus élevé dans les cirrhoses du foie. Sa valeur atteint chez les trois cirrhotiques les chiffres de 56 o/o (n° 2), de 140 o/o (n° 7) et même le chiffre très élevé de 261 o/o dans un cas de cirrhose hypertrophique (n° 3). Cette élévation de l'acide urique combiné organique contraste, d'autre part, avec les valeurs peu augmentées de l'acide urique total. Il semble bien que l'élévation porte surtout sur l'acide urique combiné organique, et que l'acide urique libre est régulièrement excrété par les reins non encore touchés dans leur fonctionnement.

Un cas d'ictère grave avec atteinte rénale présente au contraire une augmentation de l'acide urique combiné organique aussi bien que de l'acide urique libre qui était en rétention à cause même de l'insuffisance rénale très prononcée. Les autres hépatiques du tableau XIX présentèrent aussi une augmentation de l'acide urique combiné organique, car le rapport entre les deux formes d'acide urique est toujours élevé sauf dans les deux cas d'ictère infectieux bénins et dans un cas de lithiase biliaire. Même chez ces trois malades l'uricémie n'a pas la valeur normale, mais son élévation n'est pourtant pas aussi prononcée que chez les autres.

Il semble de l'examen de ces faits que le foie exerce une action diastasique dans le métabolisme des nucléoprotéides, et que ce métabolisme se trouve plus ou moins troublé dans les insuffisances hépatiques. Il est vrai que le foie peut exercer une action indirecte sur le métabolisme des nucléoprotéides et dans le même sens,

TABLEAU XIX

L'acide urique libre et l'acide urique combiné organique dans quelques états pathologiques

(Les chiffres sont exprimés en grammes et rapportés au litre)

N°s	Noms	Diagnostics	Urée hypobromite	Plasma, ac. urique			Globules, ac. urique			Observations
				total	libre	combiné	total	libre	combiné	
1	Luz.	Ictère infectieux	0,45	0,064	0,052	0,012				
2	Grav.	Cirrhose hypertrophique	0,180	0,039	0,025	0,014				
3	Blan.	Cirrhose atrophique	0,22	0,065	0,018	0,047				Sang total
4	Moy.	Cancer du foie	0,40	0,055	0,037	0,012				
5	N. N.	Lithiase biliaire, ictère	0,40	0,062	0,045	0,017	0,180	0,050	0,130	
6	Arn.	Ictère grave	2,25	0,178	0,098	0,080				
7	Bich.	Cirrhose hypertrophique	0,25	0,060	0,025	0,035	0,308	0,044	0,264	
8	N.	Lithiase biliaire	0,30	0,055	0,051	0,004	0,190	0,040	0,150	
9	N. M.	Ictère infectieux	0,40	0,045	0,039	0,006	0,170	0,044	0,126	
10	Sol.	—	0,26	0,059	0,043	0,016				
11	Roy.	—	0,25	0,045	0,028	0,017	0,176	0,023	0,153	
12	Aller.	Néphrite chron. hypertensive	0,84	0,030	0,027	0,003				
13	N. N.	—	0,20	0,042	0,029	0,013				
14	Chay.	—	0,55	0,050	0,017	0,023				

15	Calm.	Aortite chronique	0,25	0,047	0,030	0,017				Bien compensé
16	N.	Maladie d'Hodgson	0,44	0,080	0,041	0,039				Hyposystolie, ascite
17	Lam.	Emphysème pulmonaire	0,62	0,060	0,050	0,010	0,161	0,037	0,124	Hyposystolie
18	Sol.	Hypertrophie prostatique	0,45	0,053	0,032	0,021				
19	Bers.	—	0,82	0,078	0,037	0,041				Avant cystostomie
	—	—	0,40	0,045	0,025	0,020	0,084	0,033	0,051	2 jours après cystostomie
	—	—	0,62	0,065	0,035	0,010	0,142	0,080	0,062	Avant prostatectomie
	—	—	0,41	0,048	0,042	0,006				Après prostatectomie
20	Sin.	—	0,60	0,120	0,052	0,068				
21	Gin.	—	0,40	0,070	0,034	0,036				
22	Colv.	—	1,75	0,092	0,054	0,038				Avant cystostomie
	—	—	1,35	0,083	0,055	0,025	0,290	0,050	0,240	Après cystostomie
23	Mail.	—	3,87	0,120	0,107	0,013	0,137	0,074	0,063	Avant cystostomie
	—	—	2,75	0,112	0,056	0,056				Après cystostomie. Mort
24	Chof.	Tuberculose rénale unilatérale	0,30	0,045	0,032	0,013				
25	Gil.	—	0,30	0,060	0,030	0,030				
26	Grum.	Tuberculose rénale bilatérale	0,50	0,080	0,050	0,030				
27	Rav.	Pyélonéphrite droite	0,50	0,057	0,050	0,007				
	—	Pyélonéphrite double	0,50	0,085	0,053	0,032				
28	Gril.	Pyélonéphrite droite	0,32	0,056	0,042	0,014				
29	Chan.	—	0,20	0,067	0,029	0,038				
30	Bap.	Néoplasme prostatique	0,20	0,035	0,017	0,018	0,224	0,011	0,213	
31	Tes.	—	0,80	0,060	0,025	0,035	0,143	0,013	0,130	
32	Carv.	—	0,65	0,060	0,040	0,020				
33	Marc.	—	0,75	0,100	0,050	0,050	0,240	0,098	0,142	
34	N. N.	Leucémie myéloïde	0,45	0,102	0,050	0,052	0,490	0,057	0,433	
35	Midr.	— aiguë	0,33	0,113	0,070	0,043				
36	Gout.	Pleurésie séro-fibrineuse	0,20	0,060	0,038	0,022				

par suite de l'intoxication de l'organisme, intoxication qui est si prononcée dans les insuffisances hépatiques. D'ailleurs, quoi qu'il en soit, un fait se dégage nettement, c'est que dans les affections hépatiques l'hyperuricémie est la règle, et cette augmentation porte surtout sur l'acide urique combiné organique par suite du trouble apporté dans le métabolisme des nucléoprotéides. L'insuffisance rénale venant se surajouter à celle du foie, c'est l'augmentation globale et de l'acide urique libre et de l'acide urique combiné organique qui s'installe.

Dans les autres maladies du Tableau XIX on trouve le plus souvent que le même rapport $\frac{\text{acide urique combiné organique}}{\text{acide urique libre}}$ du plasma est augmenté. Dans la plupart des cas jusqu'au n° 30 la cause de l'hyperuricémie en général est l'insuffisance rénale survenant, soit par suite des troubles du système circulatoire, soit par trouble mécanique de l'excrétion rénale, soit enfin par un processus destructif localisé au rein même. L'augmentation de l'acide urique combiné organique dans ces cas ressort des mêmes causes que nous avons déjà exposées dans le Chapitre II de cette même partie.

Il est intéressant toutefois de remarquer qu'ici l'augmentation de l'acide urique libre est parallèle à celle de l'acide urique combiné organique. Comme nous l'avons vu plus haut à propos des insuffisances rénales, l'augmentation de l'acide urique combiné organique tient à ce que le métabolisme des nucléoprotéides se trouve troublé par suite d'une intoxication résultant de la rétention des matériaux de déchets. Ici ce fait se confirme, car si l'on s'adresse au cas n° 19 on voit que, chez ce prostatique en rétention, le rapport $\frac{\text{acide urique combiné}}{\text{acide urique libre}}$ du sérum était avant la cystostomie de 110,8 o/o, après la cystostomie de 80 o/o et après la prostatectomie de 14,2

o/o. Ce cas nous montre que, tant que la rétention rénale exista et que l'intoxication fut entretenue par elle, le métabolisme des nucléoprotéides ne se faisait ni complètement ni normalement. Mais une fois le barrage prostatique enlevé, une fois que le rein a eu récupéré son intégrité fonctionnelle, l'organisme étant débarrasé des toxines ce métabolisme se fit normalement et le rapport très élevé au début tomba à la normale. Le cas n° 23 est du même ordre.

Enfin dans les deux cas de leucémie l'augmentation de l'acide urique combiné organique est manifeste. Le rapport entre les deux formes de l'acide urique se trouve dans les deux cas fortement élevé.

En résumé, dans tous les états pathologiques qui provoquent une intoxication prolongée de l'organisme, on doit s'attendre à une augmentation de l'acide urique combiné organique; l'acide urique libre sera retenu aussi dès que sera intervenu un des quatre facteurs étudiés dans la seconde partie de ce travail. L'élévation de la teneur du sérum sanguin en acide urique combiné organique peut être indépendante de l'hyperuricémie totale. Quant à la teneur des globules en acide urique libre et en acide urique combiné organique, le petit nombre de dosages que nous avons effectués nous empêche d'en tirer aucune conclusion.

Il faut remarquer toutefois qu'il semble que la teneur des globules en acide urique total reste dans la plupart des cas normale, qu'elle se trouve quelquefois très abaissée, et il semble que cet abaissement coïncide avec la gravité de l'affection (nos 19, 23). Nous l'avons trouvée cinq fois augmentée et surtout dans les deux cas de leucémie, et dans un cas de cirrhose hypertrophique (nos 7, 22, 30, 34 et 35). Quant au rapport entre l'acide urique libre et l'acide

urique combiné organique il reste le même que normalement, c'est-à-dire que l'acide urique combiné organique est de beaucoup plus abondant dans les globules que l'acide urique libre. Dans quelques cas, semble-t-il, la valeur de l'acide urique augmente et ces faits semblent ainsi coïncider avec la gravité de l'affection (nos 19, 23, 33).

CHAPITRE V

URICÉMIE ET CHOC PEPTONIQUE

Les troubles de la coagulation et la disparition presque complète des leucocytes provoqués par l'injection intraveineuse de propeptone, ont fait l'objet de nombreux travaux. Il nous a paru intéressant de rechercher si parallèlement se produisent des modifications dans la constitution chimique du sang. Nous avons entrepris avec P. Cristol et L. Hédon l'étude des constituants azotés non protéiques du sang, plasma et globules, et tout d'abord de l'acide urique dont la teneur pourrait être influencée par les variations leucocytaires.

Nous avons commencé une première série de recherches sur le chien et le lapin en employant la peptone de Witte. Chez le même animal une première prise de sang de la carotide ou de la fémorale était recueillie sur de l'oxalate neutre de sodium, de façon à réaliser une concentration de 1 gr. o/oo. L'injection de peptone était ensuite poussée rapidement dans une veine périphérique. Cinq minutes après l'injection, une deuxième prise de

sang était recueillie dans les mêmes conditions que la précédente. Quatre à six heures après (pendant la période d'immunité propeptonique), on faisait deux nouvelles prises de sang avant et après injection d'une égale quantité de peptone.

Le plasma et les globules (non lavés) séparés par centrifugation ont été toujours désalbuminés par l'acide trichloracétique à 20 o/o suivant la technique classique. L'acide urique total a été dosé par la méthode de Grigaut, et l'acide urique libre par le procédé de Guillaumin après séparation de l'acide urique au moyen du lactate d'argent. La peptone de Witte employée ne contenait pas trace d'acide urique. Nous devons faire remarquer que le dosage de l'acide urique libre du sang chez le chien comme chez le lapin offre des difficultés assez grandes. Les teintes bleues obtenues sont d'intensité extrêmement faibles, car, pratiquement, le plus souvent, comme nous l'avons déjà montré, la presque totalité de l'acide urique sanguin chez ces animaux, contrairement à ce qui se produit chez l'homme (au moins pour le plasma), est constituée par de l'acide urique combiné, l'acide urique libre n'existant alors qu'à l'état de traces.

Pour voir si, en outre, il existait une proportionnalité entre les modifications éventuelles de l'uricémie et la leucopénie consécutive à l'injection de peptone, la numération des globules blancs a été faite chez trois chiens et deux lapins avec le compte-globules de Malassez.

1° Expériences sur le chien

Expérience 1. — Chien de 9 kil. ayant subi déjà trois semaines avant une intervention pour fistule du cholédo-

que, et une saignée de 150 cc. quatre jours auparavant.

A 15 h. 20, saignée de 50 cc. recueillie sur oxalate de sodium (fémorale) ;

A 15 h. 30, injection de 27 cc. de peptone à 10 o/o dans la pédieuse ;

A 15 h. 35, saignée de 50 cc. sang incoagulable (non coagulé à 19 h. 30).

Le chien présente tous les symptômes classiques du choc peptonique, mais, après la deuxième saignée, la respiration se ralentit de même que le pouls et il meurt à 15 h. 50.

L'acide urique n'a été dosé que dans le plasma ; pas de numération globulaire.

	Acide urique par litre en milligrammes		
	total	libre	combiné
Avant injection	20	11	9
Après injection	52	32	20

Expérience II. — Chienne de 9 kilogs, déjà utilisée, section du sciatique, plaie cicatrisée, animal en bon état général.

10 h. 40, saignée à la fémorale de 50 cc. (patte à sciatique sectionnée) recueillie sur oxalate (échantillon coagulé en 7 minutes) ;

10 h. 45, injection de 35 cc. de peptone de Witte à 10 o/o poussée rapidement dans la pédieuse ;

10 h. 50, prise de 50 cc. de sang à la fémorale (échantillon non coagulé 24 h. après) ;

16 h. 35, prise de 50 cc. de sang (échantillon coagulé en 30 minutes) ;

16 h. 40, injection de 35 cc. de peptone à 10 o/o ;

16 h. 45, prise de 50 cc. de sang (échantillon coagulé en 30 minutes).

		Globules blancs par mm³	Acide urique par litre en milligrammes — Plasma — total	Plasma — libre	Plasma — combiné	Globules — total	Globules — libre	Globules — comb.
1e injection	avant	14 550	19	9	10	117	13	104
	après	1 350	38	33	5	100	10	90
2e injection	avant	29 000	30	12	18	173	10	163
	après	8 250	28	8	20	133	9	124

Expérience III. — Grand chien de 17 kilogs, déjà utilisé un an auparavant pour anse de Vella. Actuellement guéri, animal absolument normal.

11 h. 20, prise de 50 cc. de sang à la fémorale ;

11 h. 30, injection dans la pédieuse de 25 cc. de peptone à 10 o/o ;

11 h. 40, prise de 50 cc. de sang à la fémorale (ce sang non oxalaté a coagulé pendant la centrifugation une demi-heure après la prise) ;

15 h. 50, prise de 50 cc. de sang à la fémorale ;

16 h. injection dans la pédieuse de 25 cc. de peptone à 10 o/o ;

16 h. 10, prise de 50 cc. de sang à la fémorale.

		Globules blancs par mm³	Acide urique par litre en milligrammes — Plasma — total	Plasma — libre	Plasma — combiné	Globules — total	Globules — libre	Globules — comb.
1e injection	avant	8 500	50	12	38	326	16	310
	après					240	20	220
2e injection	avant	17 000	34	11	23	260	20	240
	après	9 800	45	13	32	224	20	204

Expérience IV. — Vieux chien de 6 kilogs, neuf.

10 h. 37, prise de 50 cc. de sang à la carotide (échantillon coagulé en 6 minutes) ;

10 h. 43, injection de 20 cc. de peptone à 10 o/o, poussée assez lentement dans la pédieuse ; veine peu perméable ;

10 h. 47, prise de 50 cc. de sang (échantillon coagulé en 30 minutes) :

16 h. 10, prise de 50 cc. de sang (échantillon coagulé en 7 minutes) ;

16 h. 12, injection de 20 cc. de peptone à 10 o/o.

16 h. 16, prise de 50 cc. de sang (échantillon coagulé en 10 minutes).

		Globules blancs par mm³	Acide urique par litre en milligrammes — Plasma — total	Plasma — libre	Plasma — combiné	Globules — total	Globules — libre	Globules — comb.
1e injection	avant	14 730	25	5	20	124	8	116
	après	1 850	40	9	31	116	3	163
2e injection	avant	28 600	27	6	21	120	8	112
	après	7 800	48	8	40	130	3	127

L'acide urique total du plasma paraît donc augmenter après l'injection de la peptone, sans qu'il y ait de modification bien nette des proportions dans lesquelles il se trouve à l'état libre ou combiné.

Pour les globules, nous avons trouvé dans deux cas une diminution de l'acide urique total, mais chez le chien IV il y a une augmentation parallèle à celle qui s'observe pour le plasma. Cette dernière constatation

s'accorde peu avec l'hypothèse d'une leucolyse; les numérations globulaires qui ont été faites ont montré dans tous les cas aussi bien chez le chien IV que chez les autres une diminution énorme du nombre des globules blancs à la suite de chaque injection.

En outre, les variations de l'acide urique ne semblent pas accompagner les troubles de la formule leucocytaire, qui peuvent être, comme nous l'avons observé, considérables après la première injection de peptone (la proportion des mononucléaires s'élevant à 95 o/o) et très faibles après la deuxième injection.

Enfin, il ne paraît pas y avoir de relation nette entre les modifications de l'uricémie et celles de la coagulabilité du sang. Il est possible que l'augmentation de l'acide urique total du plasma reconnaisse pour cause une action de la peptone sur le foie. Des expériences sont en cours pour vérifier cette hypothèse.

2° Expériences sur le lapin

Nous avons répété, en suivant une technique exactement semblable, les mêmes expériences sur le lapin, animal chez lequel, comme on le sait, l'injection intraveineuse de peptone ne rend pas le sang incoagulable.

Expérience V. — Lapin de 2.250 grammes.

10 h. 50, prise de 25 cc. de sang à la carotide ;

11 h. 05, injection dans la veine de l'oreille de 7 cc. 5 de peptone de Witte à 10 o/o ;

11 h. 10, prise de 25 cc. de sang ;

16 h., prise de 25 cc. de sang ;

16 h. 10, injection intra-veineuse de 7 cc. 5 de peptone à 10 o/o ;

16 h. 15, prise de 25 cc. de sang.

		Globules blancs par mm³	Acide urique par litre en milligrammes — Plasma — total	Plasma — libre	Plasma — combiné	Globules — total	Globules — libre	Globules — comb.
1e injection	avant	4 000	51	10	44	160	14	146
	après	2 130	71	21	50	190	10	180
2e injection	avant	7 000	52	11	41	121	18	103
	après	930	66	18	48	199	16	183

Expérience VI. — Lapin de 3 kilogs.

11 h. 14, prise de 25 cc. de sang de la carotide (échantillon coagulé en 3 minutes) ;

11 h. 20, injection dans la veine de l'oreille de 11 cc. de peptone à 10 o/o ;

11 h. 25, prise de 25 cc. de sang (échantillon coagulé en 4 minutes) ;

16 h. 37, prise de 25 cc. de sang (échantillon coagulé en 6 minutes) ;

16 h. 40, injection intra-veineuse de 10 cc. de peptone à 10 o/o ;

16 h. 45, prise de 25 cc. de sang (échantillon coagulé en 4 minutes).

		Globules blancs par mm³	Acide urique par litre en milligrammes — Plasma — total	Plasma — libre	Plasma — combiné	Globules — total	Globules — libre	Globules — comb
1e injection	avant	4 900	26	3 (?)	23	102	4 (?)	98
	après	1 400	62	15	47	130	17	113
2e injection	avant	5 600	46	9	37	155	18	137
	après	400	57	15	42	136	21	115

Ici, comme chez le chien, il nous paraît difficile d'assigner une origine leucocytaire à cette augmentation de l'acide urique du plasma. Les numérations globulaires nous ont montré qu'il existait chez les deux animaux que nous avons étudiés une leucopénie beaucoup plus considérable après la deuxième injection qu'après la première. Les variations de l'acide urique du plasma ne traduisent pas cette différence.

Bien que, pour élucider cette question complexe, il soit nécessaire de réunir un plus grand nombre de résultats et de varier les conditions expérimentales, nous pensons cependant pouvoir conclure que les modifications de l'uricémie qui s'observent à la suite du choc peptonique sont indépendantes de troubles de la coagulation du sang et du sort des leucocytes.

CONCLUSIONS

I. — Après avoir étudié soigneusement les méthodes colorimétriques de dosage de l'acide urique du sang nous avons vu que, dans les conditions analytiques indiquées par les auteurs, les méthodes de Folin et Wu et de Grigaut sont spécifiques de l'acide urique. Cependant la première nous donnant seulement le taux de l'acide urique libre, tandis que la seconde dose en bloc l'acide urique total, la combinaison de ces deux méthodes nous a permis d'étudier dans le sang l'acide urique total et de plus de dissocier celui-ci en ses deux constituants : l'acide urique libre et l'acide urique combiné organique.

II. — Sans entrer dans la question de l'hyperuricémie goutteuse, d'origine mal connue, nous avons pu disséquer en quelque sorte les facteurs pathologiques de la rétention de l'acide urique. Le taux de ce composé augmente dans le sang sous l'influence :

1° D'un facteur rénal, conditionné par l'imperméabilité rénale aux composés azotés (néphrites azotémiques) ;

2° D'un facteur circulatoire, qui est en rapport avec

le degré de compensation cardiaque, la rupture de l'équilibre circulatoire entraînant toujours un certain degré d'hyperuricémie ;

3° D'un facteur mécanique, que l'on peut interpréter comme le trouble apporté à l'excrétion rénale par la rétention et la distension vésicale chez les prostatiques et les rétrécis ;

4° D'un facteur tissulaire, déterminé par la cytolyse, telle qu'on la rencontre le plus souvent chez les leucémiques et les malades porteurs de néoplasmes à marche rapide ;

5° D'autre part, chez les hépatiques, on trouve le plus souvent de l'hyperuricémie, qui semble aussi provoquée par l'insuffisance fonctionnelle du foie dans le métabolisme des nucléoprotéides.

Tous ces faits montrent la réelle valeur clinique du dosage de l'acide urique sanguin. De plus, ce composé étant retenu le premier en date par le rein hypoperméable, fait que montre bien la comparaison des valeurs de l'uricémie et de la constante d'Ambard, on comprend combien son dosage peut être précieux pour le diagnostic des néphrites urémigènes au début. La constatation d'une hyperuricémie isolée lui donne la valeur d'un véritable signal d'alarme précédant et de loin l'azotémie d'alarme de Widal.

Dans les affections rénales chirurgicales, l'élévation du taux de l'acide urique sanguin précédant celle de l'urée sera le premier signe qui nous renseignera sur la bilatéralité des lésions.

III. — L'étude de la répartition dans le sang des deux formes de l'acide urique nous a montré les faits suivants : dans le plasma, l'acide urique libre prédomine

chez l'homme, tandis que le contraire se produit chez le chien et le lapin. Dans les globules, la majeure partie de l'acide urique est constituée par l'acide urique combiné organique chez l'homme aussi bien que chez le chien et chez le lapin.

L'augmentation de la teneur du sang en acide urique combiné organique (acide urique-d-ribose) nous apparaît comme la traduction d'une insuffisance diastasique (surtout hépatique) dans le dédoublement des acides nucléiques, ce dédoublement étant arrêté au stade nucléoside. On voit dès lors l'importance de l'hyperuricémie « combiné organique » dans les néphrites chroniques graves et les affections hépatiques.

Enfin, dernièrement nous avons pu commencer l'étude de l'uricémie dans le choc peptonique et nous avons vu que l'injection intraveineuse de peptone de Witte cause chez le chien et le lapin une hyperuricémie très fugace, qui n'est en rapport ni avec les troubles de la coagulation du sang, ni avec la leucolyse.

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

Contribution à l'étude de l'Uricémie,

par Svetislav Nikolitch.

Montpellier, le 20 juillet 1923.

Le Professeur,

JEANBRAU.

Vu :

Montpellier, le 20 juillet 1923.

Le Doyen,

EUZIÈRE.

Vu et permis d'imprimer :

Montpellier, le 20 juillet 1923.

Le Recteur,

Jules COULET.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE (1)

PREMIÈRE PARTIE

O. Folin and Macallum. — On the blue color reaction of phosphotungstic acid with uric acid and other substances (Journ. of biol. chemist., 1912, t. 11, p. 265).

O. Folin and W. Denis. — On phosphotungstic-phosphomolybdic compounds as color reagents (*Ibid.*, 1912, t. 12, p. 239).

— A new colorimetric method for the determination of uric acid in blood (*Ibid.*, 1912-13, t. 13, p. 469).

J. Bogest. — A note on modifications of the colorimetric determination of uric acid in urine and in blood (*Ibid.*, 1917, t. 31, p. 165).

O. Folin and Wu-Hsien. — A system of blood analysis (*Ibid.*, 1919, t. 38, p. 81).

Myers. — Practical chemical analysis of blood (London, Kimpton, 1921).

A. Grigaut. — Procédé colorimétrique de dosage de l'acide urique dans le sang (C. R. Soc. de Biol., 16 décembre 1920, p. 1273.

— Spécificité de la réaction phosphotungstique pour le dosage de l'acide urique. Le rapport des bases xanthiques à l'acide urique (*Ibid.*, 9 avril 1921, p. 632).

---

(1) Nous ne citons dans ce court Index bibliographique que les mémoires importants se rattachant étroitement à notre sujet et que nous avons consultés ; nous y suivons d'ailleurs pas à pas le plan de notre travail.

A. Grigaut. — Le dosage de l'acide urique sanguin (Bull. Soc. de chimie biol., t. 4, janvier 1922, p. 21).

Ch.-O. Guillaumin. — Remarques sur le dosage de l'acide urique dans le sang (Journal de pharmacie et de chimie, n° 1, janvier 1922).

Ch.-O. Guillaumin. — Sur le dosage de l'acide urique sanguin libre ou salifié (C. R. Soc. Biol., t. 86, n° 4, 28 janvier 1922).

— Sur le dosage et la constitution d'une fraction de l'acide urique sanguin (*Ibid.*, t. 86, n° 5, 4 février 1922).

— Sur l'acide urique sanguin (Bull. de la Société de chimie biolog., t. IV, avril 1922).

V.-E. Levine and B.-C. Burns. — The reactivity of the molybdenum and tungsten reagents of Folin (Journ. of biol. chemist., t. 50, février 1922).

S.-R. Benedict. — The determination of uric acid in blood (Journ. of biol. chem., t. 51, p. 187, 1922).

O. Folin. — Laboratory manual of biological chemistry (3e édition, 1922).

P. Cristol, S. Nikolitch et A. Boukovala. — Influence de la créatinine sur le dosage de l'acide urique total du sérum (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montpellier et du Lang. médit., t. 4, fasc. 2, p. 67, décembre 1922).

P. Cristol et S. Nikolitch. — A propos du dosage de l'acide urique du sang. La méthode de Benedict donne-t-elle l'acide urique total ou l'acide urique libre? (*Ibid.*, t. 4, fasc. 5, 9 mars 1923).

O. Folin. — A system of blood analysis. Supplément IV. A revision of the method for determining uric acid (Journ. of biol. chem., t. 54, p. 153, 1922).

S.-R. Benedict. — The determination of uric acid (*Ibid.*, t. 54, p. 233, 1922).

P. Cristol et S. Nikolitch. — Influence de la désalbumination sur les résultats du dosage de l'azote total non protéique du sang (Société de chimie biologique, séance du 1er mai 1923).

DEUXIÈME PARTIE

O. Folin and W. Denis. — Protein metabolism from the standpoint of blood and tissues analysis ; on uric acid, urea and total non protein nitrogen in human blood (Journ. of. biol. chem., t. 14, p. 29, 1913-14).

O. Folin, W. Denis and Seymour. — The non protein nitrogenous constituents of the blood in chronic vascular nephritis as influenced by the level of protein metabolism (Archives of internat. medicine Chicago, t. 13, p. 224, 1914).

Fine and Chace. — The diminished power of the nephretic kidney for eliminating uric acid as emplified by the use of atophan (*Ibid.*, t. 16, p. 481, 1915).

W. Denis. — The effect of ingested purines on the uric acid content of the blood (Journ. of. biol. chem., t. 23, p. 147, 1915).

Myers and Fine. — The non-protein compounds of the blood in nephritis with special reference to creatinine and uric acid (Journ. of biol. chem., t. 20, p. 391, 1915).

M. Fine. — The relation of gout to nephritis as shown by the uric acid of the blood (Journ. Am. med. Ass., t. 66, p. 2051, 1916).

Myers, Fine and Lough. — The significance of the uric acid, urea and creatinine of the blood in nephritis (Archiv. int. med., t. 17, p. 570, 1916).

Myers. — The retention of nitrogenous waste products in nephritis (Med. Rec., t. 89, p. 980, 1916).

Baumann, Hansmann, David and Stevens. — The uric acid content of the blood compared with the renal dietary test ; the bland diet compared with the ordinary test diet (Archiv. int. med., t. 24, p. 70, 1919).

Upham and Higley. — A study of the renal concentration power for uric acid in early chronic interstitial nephritis (*Ibid.* t. 24, p. 557, 1919).

Chauffard, Grigaut et Brodin. — Le dosage de l'acide urique du sang (C. R. Soc. de biol., séance du 8 mai 1920).

E. Jeanbrau et P. Cristol. — Etude de la crase azotée sanguine dans un cas d'anurie lithiasique (C. R. Soc. de biol., séance du 27 mai 1922).

P. Cristol et S. Nikolitch. — Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin. L'uricémie normale, le facteur rénal de l'hyperuricémie (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 2, p. 84).

Grigaut, Bricout et Schneider. — Les variations sanguines de la cholestérine, de l'urée et de l'acide urique sous l'influence de la cure hydrominérale de Contrexéville (Presse médicale, p. 434, juin 1921).

Rouzaud et Sérégé. — De l'action comparée des sources chaudes de Vichy sur la viscosité sanguine, la pression artérielle, l'uricémie et la cholestérinémie (C. R. Soc. de biol., t. 86, n° 15, 29 avril 1922).

P. Cristol et S. Nikolitch. — Etudes sur l'acide urique total du sérum. Le facteur circulatoire de l'hyperuricémie (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 2, p. 94).

P. Cristol et S. Nikolitch. — Etudes sur l'acide urique total du sérum. Le facteur mécanique de l'hyperuricémie (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 3, p. 111).

P. Cristol et S. Nikolitch. — Etudes sur l'acide urique du sérum. Le facteur tissulaire et valeur clinique de l'uricémie (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 3, p. 116).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — L'action d'arrêt du foie sur l'acide urique exogène (C. R. Acad. sciences, n° 8, 21 février 1921).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — L'hypo-uricémie (C. R. Soc. de biol., 6 mai 1922).

P. Cristol et S. Nikolitch. — Etudes sur l'acide urique total du sérum sanguin. Le facteur hépatique de l'hyperuricémie (Soc. des sciences méd. et biol. de Mont. et du Lang. médit., 4 mai 1923).

Chauffard. — Physiopathologie des insuffisances hépatiques (La Presse médicale, 13 décembre 1922).

P. Boulud et R. Crémieux. — Le métabolisme de l'acide urique dans les maladies du foie (Journ. de méd. de Lyon, n° 27, 20 février 1921).

G. Etienne. — Le fonctionnement rénal dans l'hyperuricémie (Le Progrès médical, n° 50, 14 décembre 1922).

P. Cristol, S. Nikolitch et A. Boukovola. — Uricémie, créatininémie et constantes uréo-sécrétoires (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., t. 4, fasc. 5, 1923).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de l'urée (C. R. Soc. biol., 18 janvier 1922, p. 355).

Chauffard, Brodin et Grigaut. — Diffusibilité dialytique comparée de l'urée, de NaCl, de l'acide urique et du glycose (Annales de méd., t. 12, n° 4, p. 257, octobre 1922).

P. Cristol, S. Nikolitch et A. Boukovala. — Diffusibilité clinique comparée de l'acide urique et de la créatinine (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., séance du 16 mars 1923).

E. Jeanbrau et P. Cristol. — L'acide urique total du sérum sanguin. Etudes des divers facteurs de l'hyperuricémie pathologique (Assoc. franç. pour l'avancement des sciences. Congrès de Montpellier, juillet 1922).

E. Jeanbrau et P. Cristol. — Estado actual de la cuestión de la uricemia (Archivos de medicina, cirugia y especialidades. Madrid, t. 10, n° 5, p. 222).

E. Jeanbrau, P. Cristol et S. Nikolitch. — L'hyperuricémie. Etude des divers facteurs influençant la rétention de l'acide urique (Journal d'Urologie, mai 1923).

TROISIÈME PARTIE

S.-R. Benedict. — A crystalline uric acid compound in beef blood (Journal of biological chemistry, t. 45, p. 6, 1921).

A.-R. Davis, E.-B. Newton and S.-R. Benedict. — The uric acid in beef blood (*Ibid.*, t. 54, p. 595, 1922).

E.-B. Newton and A.-R. Davis. — The distribution of the combined uric acid in the corpuscles of beef blood (*Ibid.*, t. 54, p. 601, 1922).

— Combined uric acid in humau, horse, sheep, pig, dog and chicken blood (*Ibid.*, t. 54, p. 603, 1922).

M.-P. Weil et Ch.-O. Guillaumin. — L'acide urique libre et l'acide urique combiné des globules sanguins et du plasma (Soc. de biol., séance du 11 février 1922).

— L'augmentation en acide urique combiné organique du sang hmain (Soc. de biol., séance du 25 mars 1922).

— Des diverses formes des composés uriques sanguins (Paris médical, 30 décembre 1922, p. 585).

P. Cristol et S. Nikolitch. — L'acide urique combiné organique du plasma dans les néphrites azotémiques (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., séance du 10 mars 1923).

— Répartition de l'acide urique total, de l'acide urique libre et de l'acide urique combiné organique entre les globules et le plasma chez l'homme, le chien et le lapin (*Ibid.*, séance du 13 avril 1923).

L. Hédon, P. Cristol et S. Nikolitch. — Influence du choc peptonique sur l'uricémie chez le chien (Soc. de biol., 14 avril 1923).

— Choc peptonique et uricémie chez le lapin (Soc. de biol., 21 avril 1923).

P. Cristol, L. Hédon et S. Nikolitch. — Les troubles de la coagulation provoqués par injection de peptone sont-ils en rapport avec une modification du taux des constituants azotés non protéiques du sang ? (Bull. de la Soc. des sciences méd. et biol. de Montp. et du Lang. médit., 20 avril 1923).

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS x

INTRODUCTION 11

PREMIÈRE PARTIE

Le dosage de l'acide urique du sang

CHAPITRE I. — Historique 15

CHAPITRE II. — Principe 18

CHAPITRE III. — Technique du dosage de l'acide urique total. 21

CHAPITRE IV. — Technique du dosage de l'acide urique libre. 24

CHAPITRE V. — Etude des différences de résultats obtenus par les deux procédés de dosage 27

DEUXIÈME PARTIE

L'acide urique total du sérum

CHAPITRE I. — L'uricémie normale 37

CHAPITRE II. — Le facteur rénal de l'hyperuricémie 39

CHAPITRE III. — Le facteur circulatoire de l'hyperuricémie ... 48

CHAPITRE IV. — Le facteur mécanique de l'hyperuricémie ... 55

CHAPITRE V. — Le facteur tissulaire de l'hyperuricémie 62

CHAPITRE VI. — L'uricémie chez les hépatiques 68

CHAPITRE VII. — Valeur clinique de l'uricémie 72

CHAPITRE VIII. — Uricémie et constante d'Ambard 83

CHAPITRE IX. — Diffusibilité de l'acide urique 86

TROISIÈME PARTIE

Les deux formes connues de l'acide urique du sang

Chapitre I. — Étude clinique du complexe acide urique-pentose 89

Chapiter II. — Répartition de l'acide urique libre et de l'acide combiné organique entre les globules et le plasma du sang, chez l'homme, le chien et le lapin..... 92

Chapitre III. — L'acide urique libre et l'acide urique combiné organique du plasma et des globules dans les néphrites chroniques azotémiques..... 96

Chapitre IV. — L'acide urique libre et l'acide urique combiné organique dans quelques états pathologiques..... 100

Chapitre V. — Uricémie et choc peptonique..... 107

Conclusions..... 115

Index bibliographique..... 119

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!